Die Reaktion des Nicotyrins mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Wolfgang Huth

aus Wesermünde

1970

Die Reaktion des Nicotyrins mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Wolfgang Huth

aus Wesermünde

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 10. 1970

Dekan: Professor Dr. H. Auterhoff
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff
2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Graf

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Meiner Mutter

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. H. AUTERHOFF,
danke ich für die Anregungen und die
Unterstützung bei dieser Arbeit.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

E i n l e i t u n g 1

T h e o r e t i s c h e r T e i l 7

I. Darstellung des Nicotyrins 7

1. Umsetzung von Nicotin mit Schwefel 7

2. Reduktion des Dinicotyrinyldisulfids 10

3. Gewinnung des Nicotyrins 16

4. Anmerkung zu den NMR-Spektren 18

5. IR-Spektren der schwefelhaltigen Verbindungen 19

6. UV-Spektren der schwefelhaltigen Verbindungen 21

7. Formelübersicht zur Darstellung des Nicotyrins 23

II. Umsetzung von Nicotyrin mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd 24

1. Allgemeine Übersicht 24

2. Umsetzung von 2 Mol Nicotyrin und 1 Mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd 26

3. Darstellung und Strukturaufklärung von Substanz I 26

4. Darstellung und Strukturaufklärung von Substanz II 31

5. Darstellung von Substanz II aus Substanz I und 4-Dimethylaminobenzaldehyd 38

6. Formelübersicht zur Darstellung der Substanzen I und II 41

7. UV-Spektren der Substanzen I und II 42

8. Umsetzung von 2 Mol Nicotyrin und 6 Mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd und Isolierung und Charakterisierung einer der farbgebenden Komponenten 44

Z u s a m m e n f a s s u n g 50

B e s c h r e i b u n g d e r V e r s u c h e 52

E i n l e i t u n g

Im Jahre 1918 berichtete O.Tunmann[1] über einen Nicotinnachweis mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd. Danach soll sich eine Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in konzentrierter Salzsäure rot färben, wenn man Nicotin in wäßriger Lösung hinzugibt. 1934 wies A.Wenusch[2] darauf hin, daß der positive Ausfall der Tunmann-Reaktion nicht auf das Nicotin, sondern auf dessen Verunreinigungen und Zersetzungsprodukte zurückzuführen ist.

J.A.Sanchez[3] hat eine analoge Farbreaktion beschrieben. Er beobachtete eine Rotfärbung, die entstand, wenn Nicotin und Vanillin in konzentrierter Salzsäure zusammengebracht wurden. L.Feinstein und E.T.Mc Cabe[4] führten die Sanchez-Reaktion mit gut gereinigtem Nicotin in Phosphorsäure durch und erhielten keine Farbreaktion. Dagegen trat bei Ausführung des Versuches nach Dehydrierung des Nicotins mit Platinschwarz Rotfärbung auf.

Tatsächlich erhält man, wenn man zur Tunmann-Reaktion im Handel erhältliches Nicotin einsetzt, eine schwach positive Reaktion. Es läßt sich jedoch leicht zeigen, daß die Farbreaktion nicht auf das Nicotin zurückzuführen ist, denn wenn man Nicotin dünnschichtchromatographiert und zur Sichtbarmachung eine Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in konzentrierter Salzsäure verwendet, färbt sich der Nicotinfleck nicht an. Die Tunmann-Reaktion fällt auch negativ aus, wenn man Nicotin als Pikrat dreimal umkristallisiert, das Salz

---

1) O.Tunmann, Dtsch.Apotheker-Ztg. 33, 485 (1918)
2) A.Wenusch, Zeitschrift f. Untersuchung der Nahrungs- u. Genußmittel 67, 601 (1934)
3) J.A.Sanchez, Semana med. (Buenos Aires) 28, 61 (1922)
4) L.Feinstein und E.T.Mc Cabe, Analytic.Chem. 23, 385 (1951)

zerlegt und das so gereinigte Nicotin für die Umsetzung verwendet.

Dehydriert man hingegen Nicotin mit Silberoxid[5] und führt mit dem Rohprodukt und überschüssigem 4-Dimethylaminobenzaldehyd die Umsetzung durch, so erhält man eine intensiv rot gefärbte Lösung. Chromatographiert man das Rohprodukt der Dehydrierung und entwickelt mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung in Salzsäure, so zeigt sich, daß die Farbreaktion auf das entstandene Nicotyrin zurückzuführen ist.

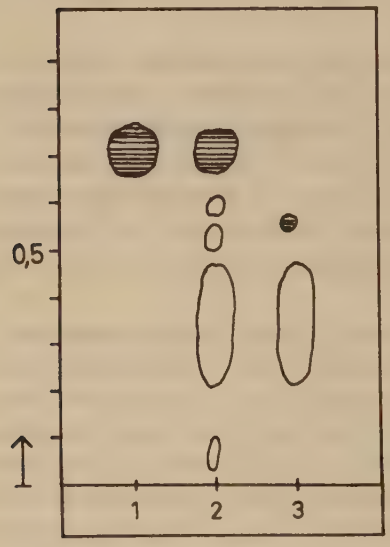


Abb.1:
Schematisches DC von Nicotyrin (1), dem Dehydrierungsprodukt mit Ag_2O (2) und Nicotin (3) auf Kieselgel G-Platte.
Fließmittel: Chloroform/Äthanol 8+2
Sprühreagens: Reagens nach Dragendorff/Munier[6]

Die schraffierten Flecke färben sich beim Besprühen mit 2proz. Lsg. von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in konz. HCl rot.

Zur näheren Charakterisierung der aus Nicotyrin und 4-Dimethylaminobenzaldehyd entstehenden Verbindungen war es erforderlich, reines Nicotyrin darzustellen, da das im

---

5) F.Blau, Ber.dtsch.chem.Ges. 27, 2535 (1894)
6) R.Munier, Bull.Soc.Chim.biol. 35, 1225 (1953)

Handel befindliche Produkt seiner Unreinheit wegen nicht zu verwenden war.

NICOTIN NICOTYRIN

Methoden, Nicotyrin aus Nicotin durch Dehydrierung mit Silberoxid[5] oder Kaliumhexacyanoferrat(III)[7] darzustellen, sind ungünstig zu beurteilen, da die Trennung des Nicotyrins, das bei beiden Verfahren in etwa 20prozentiger Ausbeute anfällt, vom nicht umgesetzten Nicotin bei größeren Mengen sehr aufwendig ist.

J.P.Wibaut und J.Overhoff[8] berichten über eine katalytische Dehydrierung des Nicotins zu Nicotyrin in der Dampfphase in guter Ausbeute.

A.A.Morton und D.Horvitz[9] setzten Nicotin und Schwefel in siedendem Toluol um und erhielten eine gelbe, gut kristallisierende Verbindung vom Schmelzpunkt 155°. Denselben Stoff hatten erstmals A.Cahours und A.Etard[7] durch Erhitzen von Nicotin und Schwefel auf 150-155° erhalten. Letztere Autoren berichten, daß sie durch trockenes Erhitzen und Destillation dieses mit Kupferpulver verriebenen "Thiotetrapyridins" "Dipyridin" erhalten haben. Da damals weder die Struktur des

---

7) A.Cahours und A.Etard, Bull.soc.chim. 34, 454 (1880)
8) J.P.Wibaut und J.Overhoff, Recueil Trav.chim.Pays-Bas 47, 935 (1928)
9) A.A.Morton und D.Horvitz, J.Amer.chem.Soc. 57, 1860 (1935)

Nicotins noch des Nicotyrins bekannt war, hatten die Autoren angenommen, durch Dehydrierung des Nicotins Dipyridin erhalten zu haben. Die richtige Struktur dieser Verbindung, die Nicotyrin ist, wurde erstmals von F.Blau[5] vorgeschlagen. Er prägte auch den Namen Nicotyrin.

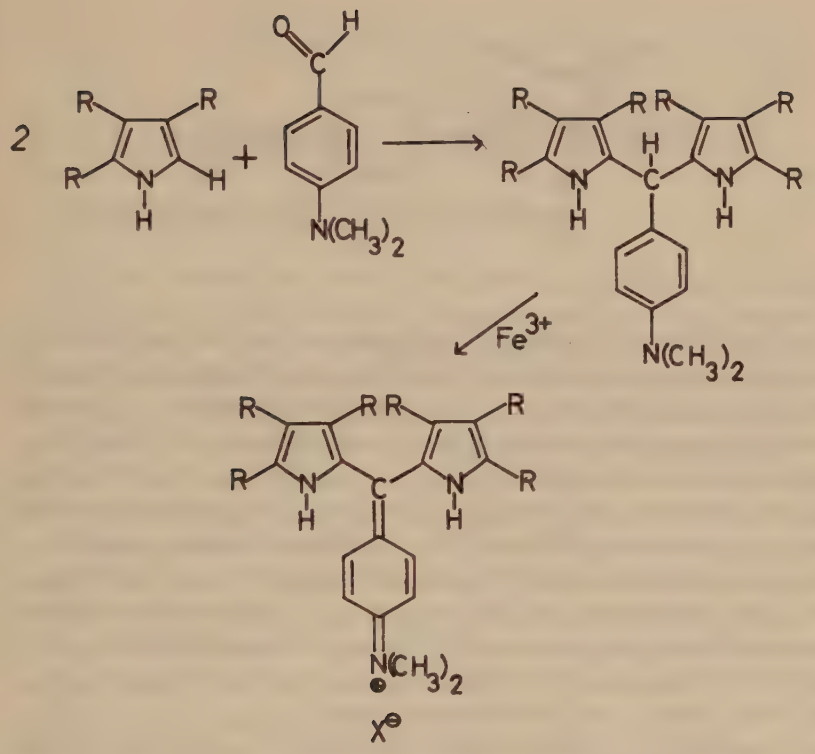
Der erste Teil dieser Dissertation beschäftigt sich mit der Darstellung des Nicotyrins und der Charakterisierung des dabei auftretenden Zwischenproduktes.

Umsetzungen von Pyrrolderivaten mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd in saurer Lösung sind häufig in der Literatur beschrieben worden, seit P.Ehrlich[10] entdeckt hatte, daß gewisse pathologische Urine, wenn man sie in saurer Lösung mit dem Aldehyd versetzt, eine intensive Rotfärbung geben, und seit O.Neubauer und H.Pappenheim[11] erkannt hatten, daß die Reaktion auf das Urobilinogen zurückzuführen ist und auch Pyrrole diese Reaktion geben.

In der Literatur sind als Umsetzungsprodukte aus Pyrrolen und 4-Dimethylaminobenzaldehyd in saurer Lösung im wesentlichen zwei Verbindungstypen beschrieben worden.
Erstens entstehen durch Kondensation eines Moleküls Aldehyd und zweier Moleküle Pyrrol Dipyrrylmethanderivate[12], die als Basen farblos sind, sich jedoch mit Eisen(III)-chlorid unter Ausbildung eines konjugierten Systems in einigen Fällen zu Farbstoffen oxidieren lassen[12]:

---

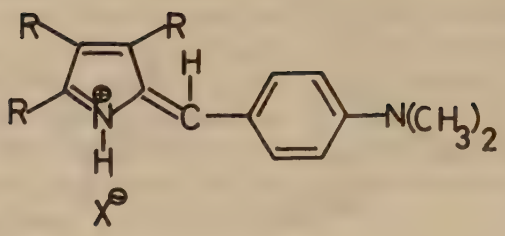
10) P.Ehrlich, Medizinische Woche 1901, S. 151
11) O.Neubauer und H.Pappenheim, Sitz.-Ber. der Ges. für Morphologie und Physiologie 1903
12) H.Fischer und H.Orth, Die Chemie des Pyrrols, Bd.I, S. 66-69 und 350-355



Zweitens bilden sich aus einem Molekül Aldehyd und einem Molekül Pyrrol Pyrryl-dimethylaminophenyl-methen-derivate[12)13)], deren Salze intensiv rot gefärbt sind und die als "Ehrlich-Farbstoffe" bezeichnet werden:

---

13) A.Treibs und E.Herrmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 299, 168 (1955)



A.Treibs und E.Herrmann[13] erkannten, daß beide Verbindungstypen im Gleichgewicht miteinander und mit den Ausgangsstoffen stehen und daß die Lage der Gleichgewichte in erster Linie von den Substituenten am Pyrrol abhängt. Bei elektroaffinen Substituenten liegt das Gleichgewicht auf Seiten der Dipyrrylmethane, bei Alkylpyrrolen sind die Farbstoffe bevorzugt. K.Möhler und W.Volley[14] verwenden die Farbreaktion zwischen 4-Dimetylaminobenzaldehyd und Pyrrol zur colorimetrischen Bestimmung von Hydroxyprolin in Fleischerzeugnissen. Das Eiweißhydrolysat wird mit Wasserstoffperoxid oxidiert. Dabei entsteht aus Hydroxyprolin die Pyrrolcarbonsäure, die mit dem Aldehyd die Farbreaktion gibt.

Auch Indol[15]- und Imidazolinderivate[16] geben mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd eine Farbreaktion.

Der zweite Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit der Strukturaufklärung und Charakterisierung einiger aus Nicotyrin und 4-Dimethylaminobenzaldehyd entstehender Produkte.

---

14) H.Möhler und W.Volley, Z. Lebensmittel-Untersuch. u. Forsch. 140, 257 (1969)

15) H.W.Dibbern und H.Rochelmeyer, Arzneimittel-Forsch. 13, 7 (1963)

16) W.Liesenklas und H.Auterhoff, Dtsch. Apotheker-Ztg. 105, 1243 (1965)

Theoretischer Teil

I. Darstellung des Nicotyrins

1. Umsetzung von Nicotin mit Schwefel

Auf der Suche nach einem geeigneten Darstellungsverfahren für Nicotyrin arbeiteten wir die Vorschrift von A.A.Morton und D.Horvitz[9] nach, die Nicotin und Schwefel in siedendem Toluol miteinander umsetzten und eine gelbe, kristalline Substanz erhielten. Sie nahmen - ebenso wie A.Cahours und A.Etard[7], die denselben Stoff im Jahre 1880 dargestellt hatten - an, daß das aus Nicotin und Schwefel erhaltene Produkt ein Thioäther sei, in dem zwei Moleküle Nicotyrin durch ein Schwefelatom miteinander verknüpft sind. Darüberhinaus machen sie keine Angaben über die Struktur der Verbindung.

Bei der von uns dargestellten, dünnschichtchromatographisch einheitlichen, kristallinen Substanz konnten die Elementaranalyse und das osmometrisch in Chloroform mit 371 bestimmte Molekulargewicht nicht mit den Daten des Thioäthers (berechnetes Molekulargewicht 346) in Einklang gebracht werden. Insbesondere fiel der höhere Schwefelgehalt und das höhere Molekulargewicht auf. Beide Faktoren deuteten auf eine Verbindung $C_{20}H_{18}N_4S_2$ mit dem Molekulargewicht 378 hin, also auf eine Substanz, die zweimal den Nicotyrinylrest und zwei Schwefelatome enthält. Unterstützt wurde diese Annahme durch das Massenspektrum, in dem der ausgeprägte Molekülpeak bei m/e = 378 erschien. Der Basispeak im Massenspektrum bei m/e = 189 entsprach dem halben Molekulargewicht. Dies deutete auf ein Disulfid hin, denn bei Disulfiden wird eine Fragmentierung unter Aufspaltung der schwachen -S-S-Bindung häufig beobachtet[17].

---

17) G.Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, Weinheim 1966, S. 114

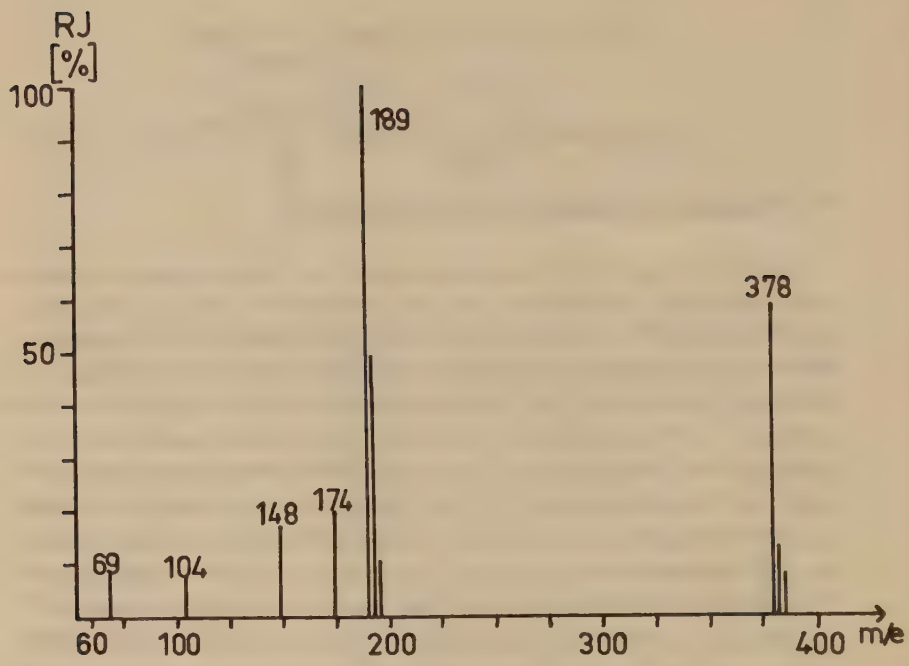
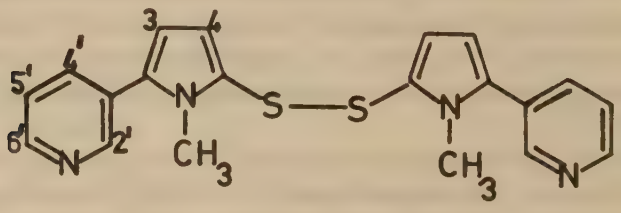


Abb.2: Massenspektrum von Dinicotyrinyldisulfid
(70 eV; 190°)

In Verbindung mit der Beobachtung von A.Cahours und A.Etard[7], daß beim starken Erhitzen der Verbindung mit Kupfer Nicotyrin entstand und unter der Annahme, daß der Schwefel die α-Stellung des Pyrrolidinringes des Nicotins angegriffen hatte, war folgende Struktur wahrscheinlich:



Zur Klärung der Frage nach der Stellung des Schwefels im Molekül und zum eindeutigen Beweis der Struktur wurde das NMR-Spektrum herangezogen. Da das Molekül symmetrisch gebaut ist, fallen im Spektrum die Signale der sich entsprechenden Protonen zusammen. Aus dem Spektrum ergibt sich, daß die Protonen 3 und 4 der Pyrrolringe zwei Dubletts bei τ = 3,40 und 3,77 ppm mit der Kopplungskonstanten J = 3 Hz ergeben (Lit. $J_{3\,4}$ = 3,4 - 3,8 Hz[18]).

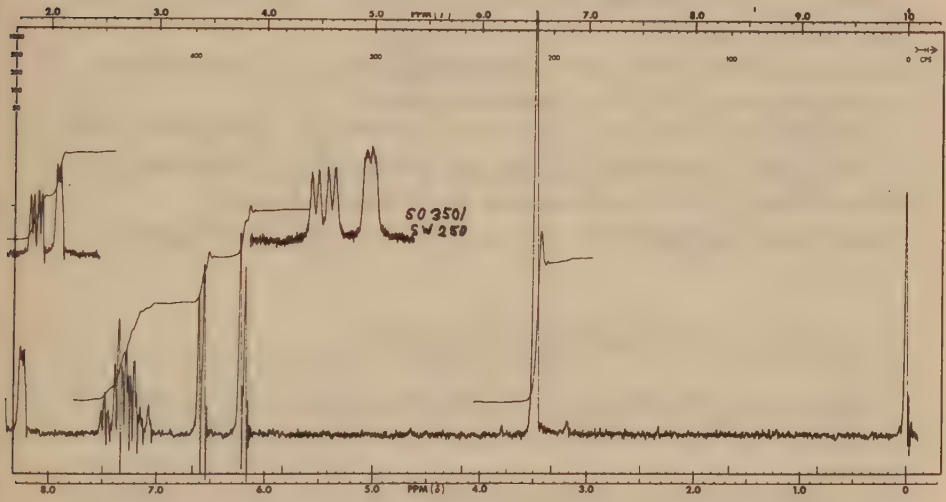


Abb.3: NMR-Spektrum von Dinicotyrinyldisulfid

Diese Dubletts ließen auf ein 2,5-disubstituiertes Pyrrolderivat schließen. Das bedeutet, daß sich der Schwefel in α-Stellung zwischen den Pyrrolringen befindet. Wahrscheinlich ist das Dublett bei 3,77 ppm den Protonen 4 und die

---

18) H.Suhr, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz, Berlin, Heidelberg, New York 1965, S. 224

Signale bei 3,40 ppm den in der Nähe der elektronenanziehenden Pyridinringe stehenden und deshalb im tieferen Feld erscheinenden Protonen 3 zuzuordnen. Eine umgekehrte Deutung ist aber nicht mit Sicherheit auszuschließen. Auch die übrigen Signale bestätigen die angenommene Struktur. Die N-Methylgruppen der Pyrrolringe erscheinen bei τ = 6,50 ppm. Die Signale der Protonen der Pyridinringe lassen sich auf Grund der Aufspaltungen und Kopplungskonstanten folgendermaßen zuordnen: τ= 1,75 ppm für die Protonen 2', τ= 2,58 ppm für die Protonen 4', τ= 2,78 ppm für die Protonen 5' und τ= 1,54 ppm für die Protonen 6'.
Die Integration von links nach rechts zeigt folgende Protonenverhältnisse für die Resonanzsignale:
1 für die Protonen 6', 1 für die Protonen 2', zusammen 2 für die Protonen 4' und 5', 1 für die Protonen 3, 1 für die Protonen 4 und 3 für die Protonen der N-Methylgruppen.
Diese Zahlenverhältnisse stimmen mit den berechneten überein.

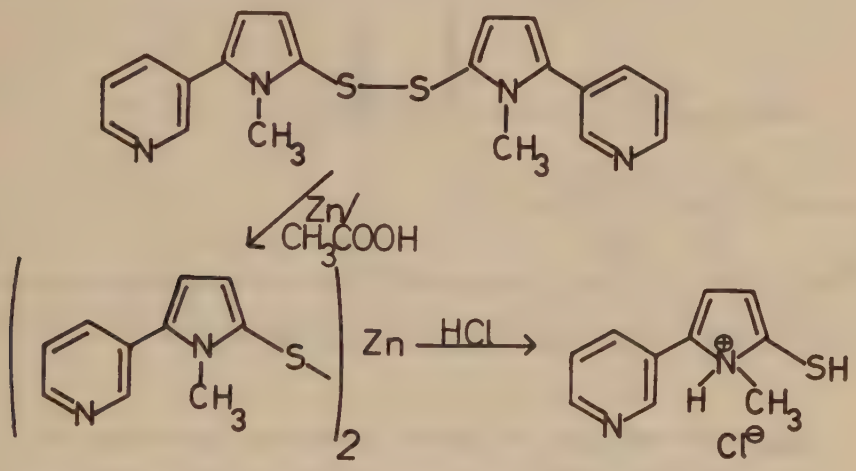
2. Reduktion des Dinicotyrinyldisulfids

Sofern das Nicotyrinylmercaptan beständig ist, sollte es möglich sein, dieses durch Reduktion des Disulfids zu erhalten.
Wir behandelten das Dinicotyrinyldisulfid mit Zink und Essigsäure[19] und erhielten nach dem Verdünnen der Lösung mit Wasser einen zinkhaltigen Niederschlag, der überwiegend aus dem Zinkmercaptid bestand. Löste man dieses in verdünnter Salzsäure und schüttelte die Lösung häufig mit Chloroform aus, so erhielt man aus der Chloroformlösung das Nicotyrinylmercaptanhydrochlorid als hellgelbes Pulver. Denn obwohl das Salz leicht in Wasser, in Chloroform jedoch relativ schlecht löslich ist, gelang es durch häufiges Ausschütteln mit Chloro-

---

19) E.Baumann und E.Fromm, Ber.dtsch.chem.Ges. 28, 910 (1895)

form, genügend Substanz in die organische Phase zu bringen. Das Salz konnte durch Sublimation analysenrein erhalten werden und seine Identität durch physikalische und chemische Methoden bewiesen werden.



Im Massenspektrum des Salzes erscheint der ausgeprägte Molekülpeak bei m/e = 190, was dem Molekulargewicht des freien Thioalkohols entspricht. Der Molekülpeak ist zugleich der Basispeak im Spektrum.

Das NMR-Spektrum des Nicotyrinylmercaptanhydrochlorids - wegen seiner schlechten Chloroformlöslichkeit in deuteriertem Dimethylsulfoxid aufgenommen - zeigt Signale, die sich analog wie im Spektrum des Dinicotyrinyldisulfids zuordnen lassen. Zusätzlich erscheint mit der relativen Intensität von zwei Protonen ein Signal bei τ = 0,22 ppm, das zwei austauschenden Protonen zugeordnet werden kann, denn bei Aufnahme des Spektrums nach Zugabe von schwerem Wasser zur Analysenprobe ist dieses Signal verschwunden. Es ist also dem Proton der Mercaptogruppe und dem salzbildenden Proton zuzuordnen.

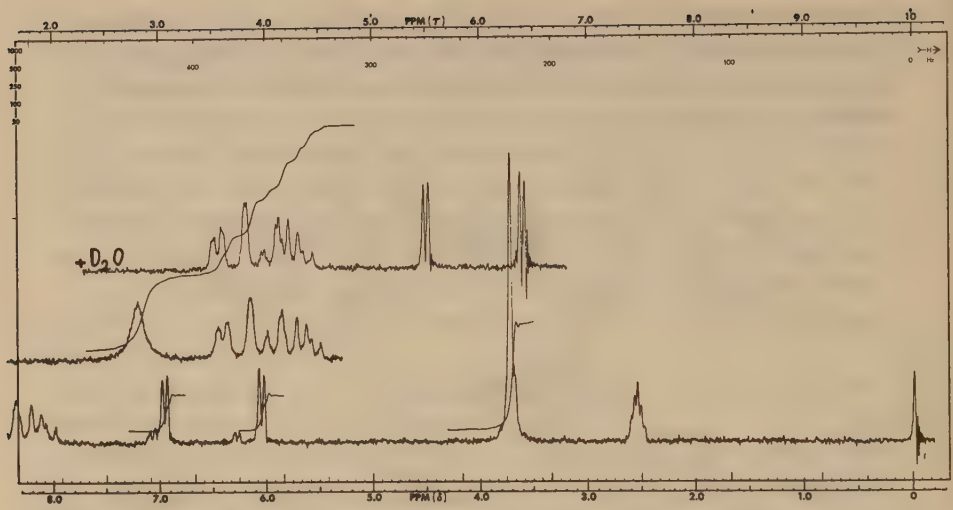


Abb.4: NMR-Spektrum von Nicotyrinylmercaptanhydrochlorid in $(CD_3)_2$ S O

Das Nicotyrinylmercaptan ist als Hydrochlorid recht beständig. Die Base dagegen geht unter dem Einfluß von Alkalien und Luftsauerstoff leicht wieder in das Disulfid über, so daß eine Reindarstellung des freien Mercaptans nicht gelang. Das Salz in wäßriger Lösung geht nach dem Alkalisieren beim Stehenlassen bereits bei Raumtemperatur in das Disulfid über. Die Dünnschichtchromatographie des Salzes in neutralem Milieu ergibt durch die Salzbildung keinen einheitlichen Fleck. Chromatographiert man auf alkalisch imprägnierten Platten, wird bereits während der Chromatographie ein großer Teil zum Disulfid oxidiert. Löst man das Mercaptanhydrochlorid in Wasser, macht die Lösung mit Ammoniak alkalisch, schüttelt sofort mit Äther aus und chromatographiert die ätherische Lösung auf neutralen Platten, so zeigt sich, daß das in dem Äther gelöste Produkt überwiegend aus dem freien Mercaptan besteht; jedoch ist auch das Disulfid bereits deutlich nachweisbar.

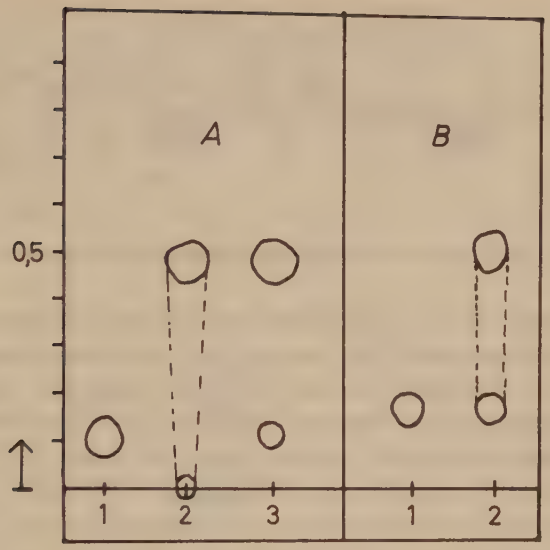
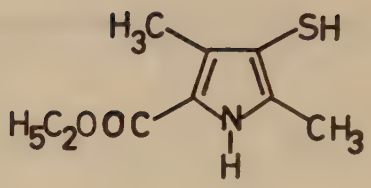


Abb.5: Schematisches DC von Dinicotyrinyldisulfid (1), Nicotyrinylmercaptanhydrochlorid (2) und des Produktes, das durch sofortiges Ausschütteln mit Äther einer ammoniakalischen Lösung des Mercaptanhydrochlorids (3) auf neutraler (A) und mit 0,5 n KOH imprägnierter Kieselgel G-Platte (B). Fließmittel: Chloroform/Äthanol 19+1 Sprühreagens: Reagens nach Dragendorff/Munier[6].

Offenbar lassen sich Thioalkohole der Pyrrolreihe leicht zu den entsprechenden Disulfiden oxidieren. So berichtet P.Pratesi[20], daß das von ihm dargestellte 2,4-Dimethyl-3-mercapto-5-carbäthoxypyrrol an der Luft leicht zum Disulfid oxidiert wird. Durch 15 Minuten Kochen in Alkohol unter Zusatz von Tierkohle wird es fast vollständig in das Disulfid überführt.

---

20) P.Pratesi, Atti della Reale Accademia dei Lincei (Rendiconti), Ser. 6, 16, 443 (1933)

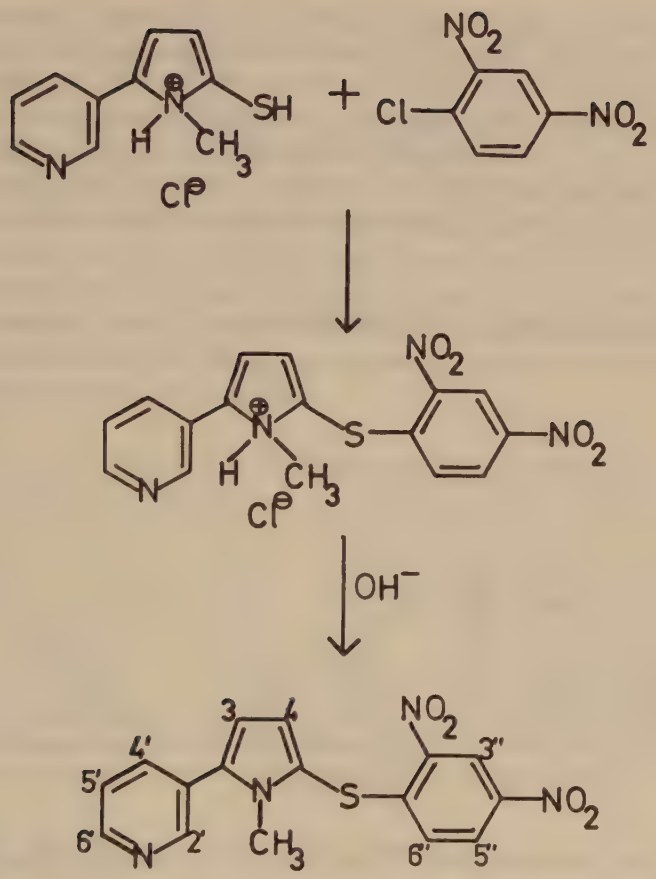


2,4-Dimethyl-3-mercapto-5-carbäthoxypyrrol

Daß tatsächlich eine freie Mercaptogruppe im Mercaptanhydrochlorid vorhanden ist, zeigte auch die Umsetzung des Salzes mit 2,4-Dinitrochlorbenzol[21], bei der der Nicotyrinyl-dinitrophenyl-thioäther als Hydrochlorid erhalten wurde. Das Thioätherhydrochlorid bildet orangefarbene, in Wasser schwer lösliche Kristalle vom Schmelzpunkt 160-168°. Die daraus dargestellte Base wurde nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol als goldgelbe Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 150° erhalten. Die Identität konnte durch Elementaranalyse, Molekulargewichtsbestimmung und NMR-Spektrum bewiesen werden. Das Molekulargewicht - osmometrisch in Chloroform mit 359 bestimmt - kommt dem theoretischen recht nahe (356).

---

21) R.W.Bost, J.O.Turner und R.D.Norton, J.Amer.chem.Soc. 54, 1985 (1932)



Das NMR-Spektrum zeigt folgende Signale, die sich eindeutig zuordnen lassen:
Die N-Methylgruppe am Pyrrolring gibt ein Signal bei τ = 6,30 ppm, die Dubletts bei τ = 3,63 und 3,02 ppm können den Pyrrolprotonen 3 und 4 zugeordnet werden ($J_{3\,4}$ = 3 Hz). Proton 3" am aromatischen Ring erscheint wegen der Stellung zwischen den Nitrogruppen im tiefsten Feld bei τ = 0,99 ppm ($J_{3''5''}$=2,5Hz).

Proton 5" gibt ein Quadruplett bei τ = 1,82 ppm ($J_{5"6"}$ = 9 Hz; $J_{5"3"}$ = 2,5 Hz), Proton 6" ein Dublett bei τ = 2,63 ppm ($J_{6"5"}$ = 9 Hz). Diese Signale werden überlagert von den Signalen für das Pyridinproton 5'. Proton 4' erscheint bei τ=2,33 ppm ($J_{4'5'}$ = 8 Hz). Die Pyridinprotonen 2' und 6' geben ein nicht aufgelöstes Multiplett bei τ = 1,45 ppm. Die sich aus der Integration ergebenden Zahlenverhältnisse stimmen mit den berechneten überein.

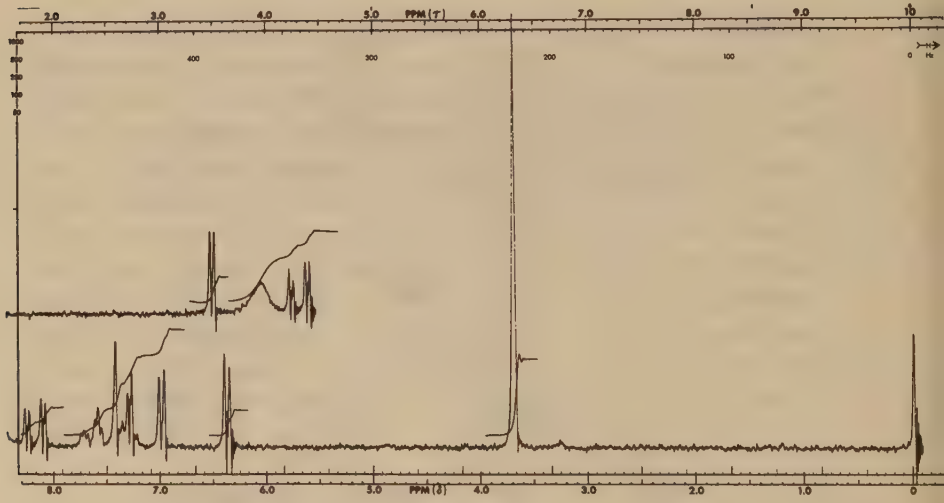


Abb.6: NMR-Spektrum des Nicotyrinyldinitrophenylthioäthers

3. Gewinnung des Nicotyrins

Die Darstellung erfolgte nach 7) durch trockenes Erhitzen des mit Kupferpulver verriebenen Dinicotyrinyldisulfids. Direkt aus dem Ansatz konnte das Nicotyrin herausdestilliert werden und war nach nochmaliger Destillation chromatographisch einheitlich.
Seine Identität geht aus dem NMR-Spektrum hervor. Im Spektrum

lassen sich die Signale auf Grund der chemischen Verschiebungen, Aufspaltungen und Kopplungskonstanten folgendermaßen zuordnen:
Das Signal der Methylgruppe erscheint bei τ = 6,40 ppm, die Pyrrolprotonen 3 und 4 bilden ein Multiplett bei τ = 3,79 ppm, Proton 5 gibt ein Triplett bei τ = 3,30 ppm. Die Pyridinprotonen lassen sich wie folgt zuordnen: Proton 5' gibt ein Multiplett bei τ = 2,75 ppm, Proton 4' eines bei τ = 2,40 ppm. Proton 6' gibt ein Quadruplett bei τ = 1,54 ppm, Proton 2' eines bei τ = 1,35 ppm. Die Zahlenverhältnisse, die sich aus der Integration ergeben, stimmen mit den berechneten Zahlenverhältnissen überein.

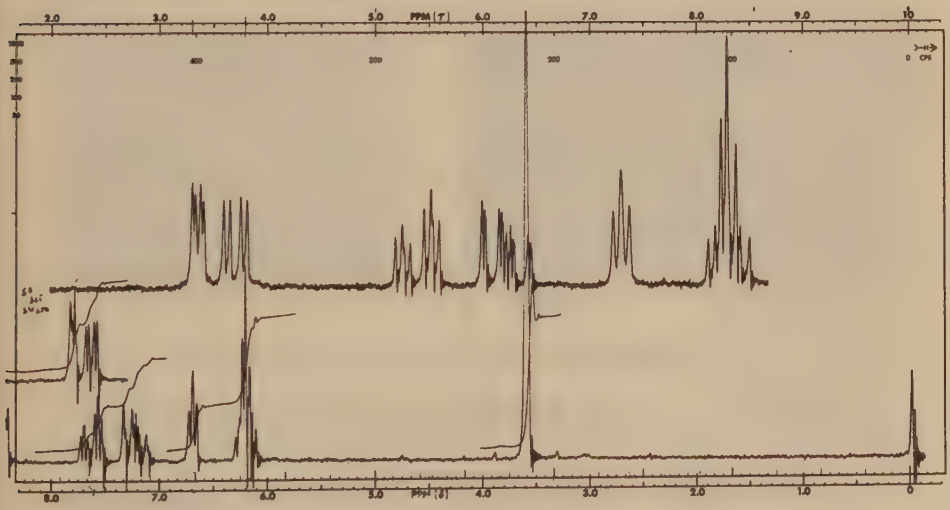
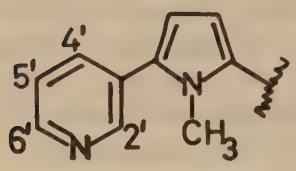


Abb.7: NMR-Spektrum des Nicotyrins

4. Anmerkung zu den NMR-Spektren

Vergleicht man in den NMR-Spektren die chemischen Verschiebungen der Protonen der Pyridinringe der dargestellten Verbindungen, so fällt auf, daß bei den Spektren der untersuchten, schwefelhaltigen Verbindungen (Dinicotyrinyldisulfid, Nicotyrinylmercaptanhydrochlorid) die Signale für Proton 2' im tiefsten Feld erscheinen, während bei schwefelfreien (Nicotyrin, Dinicotyrinyl-dimethylaminophenylmethan, vergl. S. 30) die Signale für Proton 6' im tiefsten Feld auftreten.



Verbindung	Lösungsmittel	Chem. Verschiebung für Proton 2'	6'
Nicotyrin	C D Cl_3	1,35	1,54
Dinicotyrinyl-dimethylaminophenylmethan	C D Cl_3	1,35	1,54
Nicotyrinylmercaptanhydrochlorid	$(CD_3)_2$ S O	1,36	1,10
Dinicotyrinyldisulfid	C D Cl_3	1,75	1,54

Die Zuordnung der Signale ergibt sich aus den Kopplungskonstanten. So betragen z.B. im Dinicotyrinyldisulfid für die Protonen 6' $J_{5'6'}$ 4,8 Hz, Lit. 4,0-5,5 Hz[22)], und $J_{4'6'}$ 2,2 Hz, Lit. 1,0-2,5 Hz [22)]. Die Kopplungskonstanten für Proton 2' sind deutlich kleiner: $J_{2'4'}$ = 2 Hz, Lit. 0-2,5 Hz[22)], während $J_{2'6'}$ nicht zu erkennen ist, Lit. 0-0,6 Hz[22)].

---

22) s. Lit. 18), S. 231

5. IR-Spektren der schwefelhaltigen Verbindungen[23)]

Die Spektren wurden in Kaliumbromidpreßlingen aufgenommen. Im Spektrum des Nicotyrinylmercaptanhydrochlorids kann die unscharfe Bande bei 2560 cm^{-1} der -SH-Valenzschwingung zugeordnet werden, denn diese Bande ist im Spektrum des Dinicotyrinyldisulfids nicht vorhanden. Im übrigen gibt der Schwefel im Molekül keine charakteristischen Banden.
Die in allen Spektren auftretenden Banden bei 1580 und 1480 cm^{-1} beziehungsweise bei 1570 und 1470 cm^{-1} sind den -C=C-Valenzschwingungen der aromatischen Ringe beziehungsweise den -C=N-Valenzschwingungen der Pyridinringe zuzuordnen.

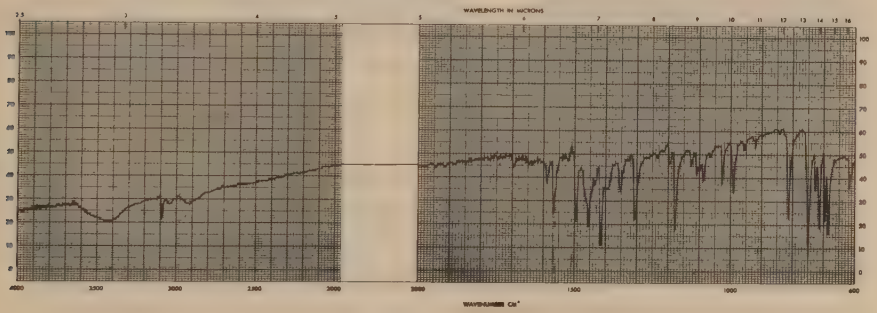


Abb.8: IR-Spektrum von Dinicotyrinyldisulfid

Beim Vorhandensein beider Strukturelemente im Molekül (Nicotyrinyldinitrophenylthioäther) sind die Banden der Aromatenvalenzschwingungen intensiver als die der Pyridinvalenzschwingungen.
Im Spektrum des Nicotyrinyl-dinitrophenylthioäthers und seines Hydrochlorids sind die intensiven Banden bei 1340 und 1520 cm^{-1} den Nitrogruppen zuzuordnen. Im Vergleich zum Spektrum des Nicotyrinylmercaptanhydrochlorids, das im Bereich zwischen

---

23) L.J.Bellamy, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Darmstadt 1966

800 und 860 cm^{-1} und zwischen 700 und 750 cm^{-1} jeweils nur eine Bande aufweist, erscheint durch die C-H-Waggingschwingungen des 1,2,4-substituierten Aromaten im Thioäthermolekül in diesen Bereichen jeweils eine zusätzliche Bande.

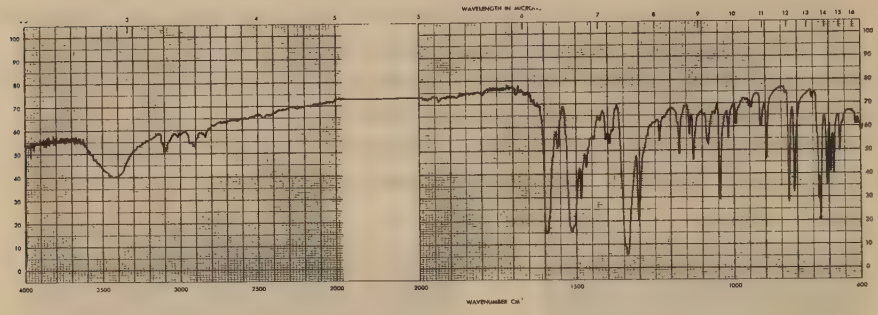
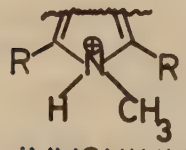


Abb.9: IR-Spektrum des Nicotyrinyl-dinitrophenylthioäthers

Auffällig ist das Auftreten der Banden bei 2060 und 1960 cm^{-1} im IR-Spektrum des Nicotyrinylmercaptanhydrochlorids und der Banden bei 2100, 2020 und 1980 cm^{-1} im Spektrum des Nicotyrinyl-dinitrophenylthioäther-hydrochlorids, also in einem sonst sehr bandenarmen Bereich. Im Spektrum der Thioätherbase sind in diesem Bereich keine Banden vorhanden. Sie sind auf die Absorption der Gruppierung des vierbindigen Stickstoffs zurückzuführen. B.Witkop[24] bezeichnet diese Banden zwischen 4,5 und 5,5μ entsprechend 2280 bis 1820 cm^{-1} als "Immoniumbanden" und benutzte sie unter anderem zur Erkennung der Natur und der Position von Aminosubstituenten.



IMMONIUM-STRUKTUR

---

24) B.Witkop, Experientia 10, 420 (1954)

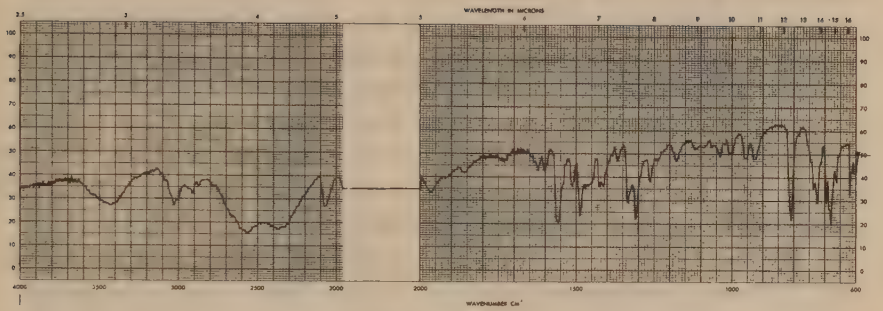


Abb.10: IR-Spektrum des Nicotyrinylmercaptanhydrochlorids

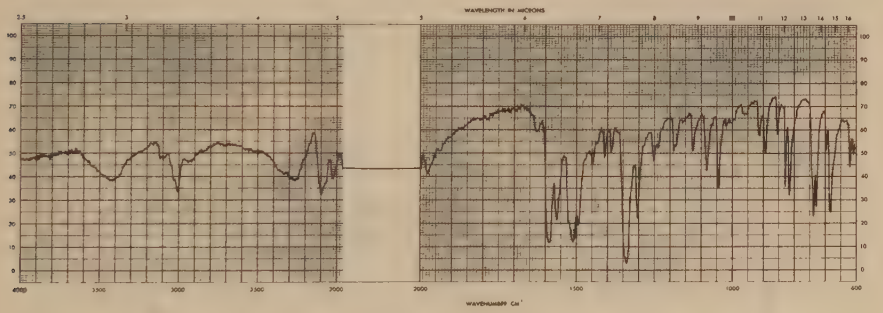


Abb.11: IR-Spektrum des Nicotyrinyl-dinitrophenylthioäther-hydrochlorids

6. UV-Spektren der schwefelhaltigen Verbindungen[25)]

Die UV-Spektren des Dinicotyrinyldisulfids und des Nicotyrinylmercaptanhydrochlorids zeigen jeweils zwei Banden. Beim Disulfid findet man Maxima bei 290 nm (lg ε = 4,01)

---

25) A.J.Scott, Interpretation of Ultraviolet Spectra of Natural Products, Pergamon Press, Oxford 1964

und bei 248 nm (lg ε = 4,12), beim Mercaptanhydrochlorid liegen die Maxima bei 300 nm (lg ε = 3,67) und bei 246 nm (lg ε = 3,72). Die Banden bei größerer Wellenlänge werden durch die Absorption der quasiaromatischen Ringsysteme hervorgerufen, denn eine entsprechende Bande zeigt auch das Spektrum des Nicotyrins. Hier liegt das Maximum bei 288 nm (lg ε = 3,87). Die Banden der schwefelhaltigen Verbindungen sind gegenüber der des Nicotyrins bathochrom verschoben.
Die Banden bei 248 beziehungsweise 246 nm müssen als ET-Banden des Schwefels angesehen werden, dessen freie Elektronenpaare mit dem π-Elektronensystem des quasiaromatischen Ringsystems in Wechselwirkung treten, ähnlich wie die freien Elektronenpaare des Sauerstoffs in Phenolen.

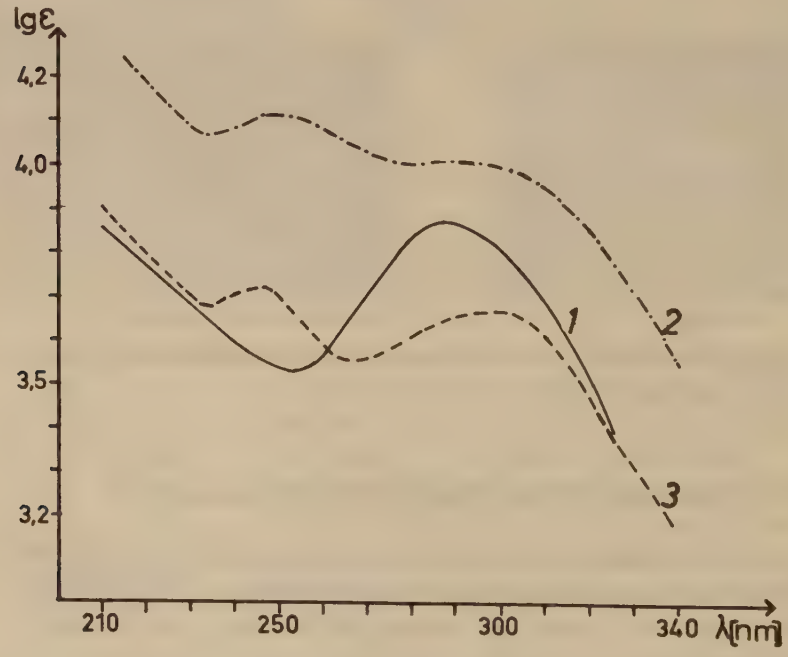
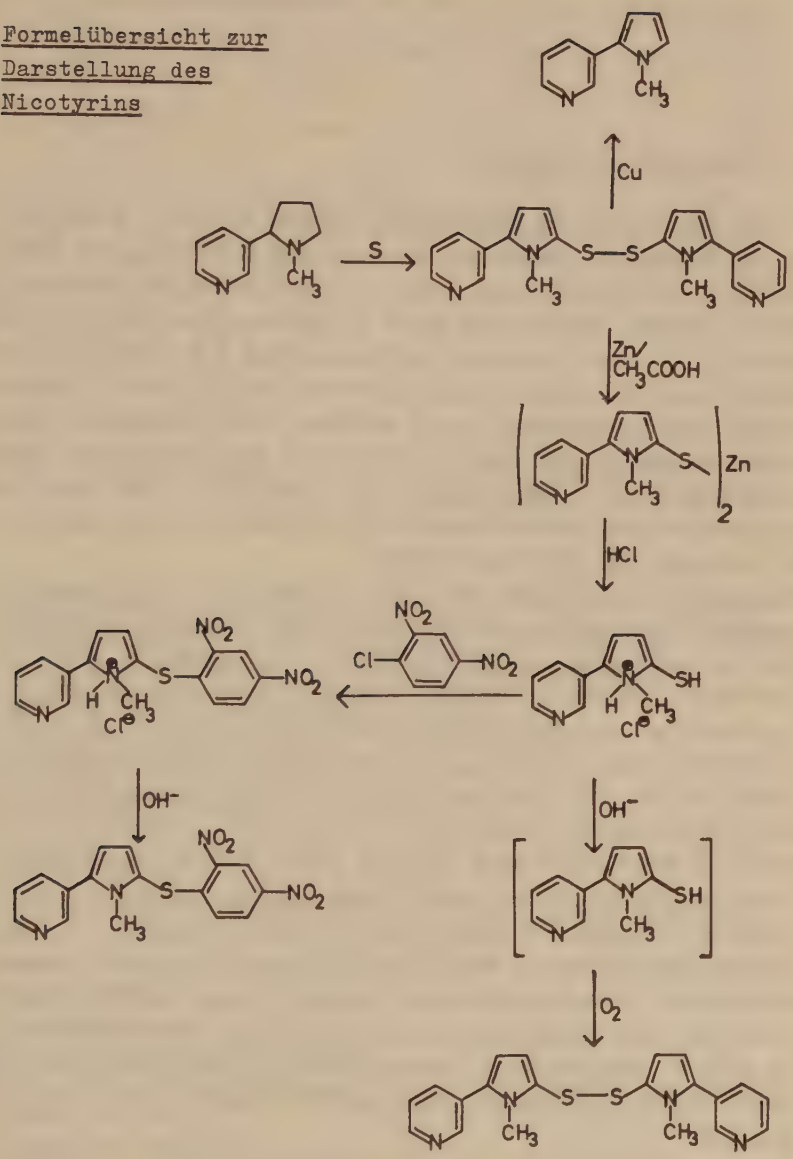


Abb.12: UV-Spektren des Nicotyrins (1), Dinicotyrinyldisulfids (2) und des Nicotyrinylmercaptanhydrochlorids (3)

7. Formelübersicht zur Darstellung des Nicotyrins



II. Umsetzung von Nicotyrin mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd

1. Allgemeine Übersicht

Die beschriebenen Umsetzungen wurden in stark perchlorsaurem Äthanol vorgenommen, da sich die Gewinnung der Perchlorate der Reaktionsprodukte als am einfachsten erwies. Die Salze konnten nämlich mit Äther direkt aus dem Ansatz gefällt werden. Allgemein wurde so verfahren, daß das Nicotyrin in Äthanol und der 4-Dimethylaminobenzaldehyd in einer Äthanol-Perchlorsäure-Mischung gelöst wurden. Beide Lösungen wurden zusammengegeben, gut umgeschüttelt und der Ansatz über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Die Perchlorate der Reaktionsprodukte wurden mit Äther gefällt und nach dem Absaugen gut mit Äthanol und Äther gewaschen.
Wurden 2 Mol Nicotyrin und 1 Mol Aldehyd wie oben angegeben umgesetzt, so war das Perchloratgemisch hellgelb gefärbt, bei der Umsetzung im Molverhältnis 2+2 orangegelb. Ein intensiv rot gefärbtes Produkt entstand, wenn man Nicotyrin mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd in großem Überschuß, z.B. im Molverhältnis 2+6, umsetzte. Die anfallenden Perchloratgemische wurden direkt auf alkalisch imprägnierten Platten dünnschichtchromatographisch untersucht (s. Abb. 13). Dabei konnte über die Zusammensetzung des aus 2 Mol Nicotyrin und 6 Mol Aldehyd erhaltenen Produktes keine Aussage gemacht werden, da keine separaten Flecke erhalten werden konnten.
Das bei der Umsetzung von 2 Mol Nicotyrin und 1 Mol Aldehyd entstehende Perchloratgemisch enthielt neben anderen Reaktionsprodukten zwei Hauptprodukte. Eines dieser Produkte fand sich in relativ schlechterer Ausbeute auch in dem durch Umsetzung von 2 Mol Nicotyrin und 2 Mol Aldehyd erhaltenen Reaktionsgemisch.
Alle so dargestellten Perchloratgemische waren im Dunkeln

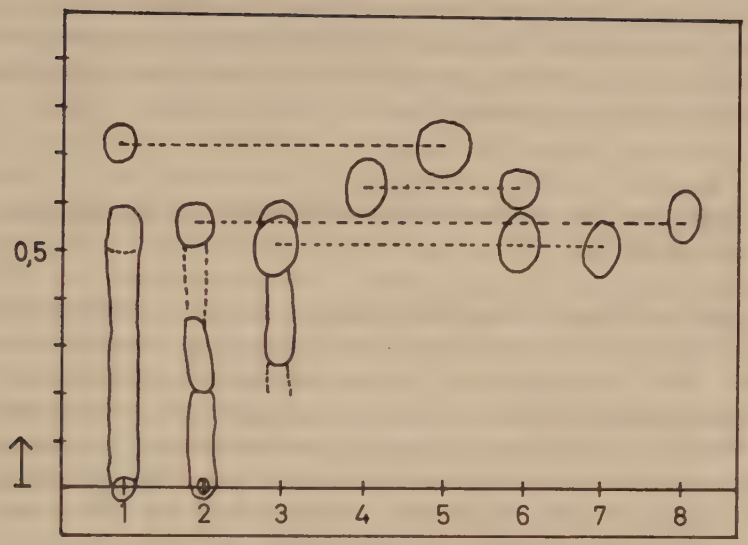


Abb.13: Schematisches DC der durch Umsetzung von Nicotyrin und 4-Dimethylaminobenzaldehyd erhaltenen Produkte auf einer Kieselgel G-Platte, die mit 0,5n KOH imprägniert war.
Fließmittel: Chloroform/Äthanol 19+1
Sprühreagens: Reagens nach Dragendorff/Munier[6)]
Zur Chromatographie wurden die Perchloratgemische in Aceton gelöst, dem wenig Wasser zugesetzt war.

1 Produkt aus 2 Mol Nicotyrin und 6 Mol Aldehyd aus stark saurer Lösung

2 Produkt aus 2 Mol Nicotyrin und 2 Mol Aldehyd aus stark saurer Lösung

3 Produkt aus 2 Mol Nicotyrin und 1 Mol Aldehyd aus stark saurer Lösung

4 Nicotyrin

5 4-Dimethylaminobenzaldehyd

6 Produkt aus 2 Mol Nicotyrin und 1 Mol Aldehyd aus schwach saurer Lösung

7 Isolierte Substanz I

8 Isolierte Substanz II

beständig. Beim Stehenlassen am Licht vertiefte sich an der Oberfläche der Farbton der Mischung erheblich und war nach einer Woche im hellen, indirekten Tageslicht bei allen Produkten intensiv schwarzviolett.

2. Umsetzung von 2 Mol Nicotyrin und 1 Mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd

Das durch Umsetzung von Nicotyrin und 4-Dimethylaminobenzaldehyd im Molverhältnis 2 + 1 erhaltene Produkt enthielt zwei Hauptprodukte. In dem bei Abb.13 angegebenen Chromatographieverfahren fiel vor allem der Fleck bei dem Rf-Wert 0,51 auf. Denn schon vor dem Entwickeln gab sich diese zunächst farblose Substanz durch eine Blaufärbung zu erkennen, wenn man die Platte 15 Minuten am hellen, indirekten Tageslicht stehenließ (Substanz I).
Das zweite Hauptprodukt, das bei einem Rf-Wert von 0,57 erschien, war lichtbeständig und wurde erst nach dem Besprühen mit Dragendorff-Munier-Reagens sichtbar (Substanz II). Beide Substanzen hatten etwa das gleiche lipophile Verhalten, so daß eine saubere dünnschicht- und säulenchromatographische Trennung nicht gelang. Deshalb lag es nahe, zur Reindarstellung beider Komponenten nach Reaktionsbedingungen zu suchen, bei denen jeweils nur eine der beiden Substanzen entstand.

3. Darstellung und Strukturaufklärung von Substanz I

Da Substanz I aus dem oben beschriebenen Ansatz nicht rein isoliert werden konnte, wurden Nicotyrin und der Aldehyd ebenfalls im Molverhältnis 2 + 1 in schwach perchlorsaurem Äthanol wie oben angegeben miteinander umgesetzt. Der Ansatz wurde über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Nach

dieser Zeit hatte sich am Boden des Reaktionsgefäßes eine rubinrote, zähe, amorphe Masse abgesetzt. Diese wurde im Vakuum gut getrocknet. Das DC (s. Abb.13) zeigte, daß diese gelblichrote Masse außer nicht umgesetztem Nicotyrin nur das Perchlorat von Substanz I enthielt, dagegen nicht Substanz II. Das Rohprodukt wurde in wenig Aceton bei Raumtemperatur gelöst. Aus der übersättigten Lösung kristallisierte das Perchlorat von I aus. Es bildete grüngelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 232°, die im DC einheitlich waren. Das Salz färbte sich am hellen, indirekten Tageslicht nach einigen Stunden an der Oberfläche dunkelgrün, war jedoch im Dunkeln mehrere Monate beständig.
Zur näheren Charakterisierung wurde die Base dargestellt. Dazu mußte wegen deren Lichtempfindlichkeit unter weitgehender Ausschaltung von Licht gearbeitet werden. Das Perchlorat wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde gut getrocknet, Nach dem Abziehen des Äthers blieb Substanz I als farblose, lockere, amorphe, in Säuren unter Gelbfärbung lösliche Masse zurück, die beim Erhitzen ab ca. 53° unter Blaufärbung zu sintern begann. Sie färbte sich am hellen, indirekten Tageslicht innerhalb weniger Stunden an der Oberfläche intensiv blau, war jedoch im Dunkeln einige Wochen beständig. Die so erhaltene Substanz I war dünnschichtchromatographisch einheitlich (s. Abb.13). Sie konnte wegen ihrer Labilität und leichten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln nicht kristallin erhalten werden. Aus dem osmometrisch in Chloroform für die Base mit 460 ermittelten Molekulargewicht und der Elementaranalyse konnte auf eine Verbindung der Summenformel $C_{29}H_{29}N_5$ (Mol.-Gew. 447) geschlossen werden. Im Einklang damit stand das Massenspektrum, in dem wir den intensiven Molekülpeak bei m/e = 447 fanden. Der Peak bei m/e = 327 konnte durch Abspaltung des Dimethylaminophenylrestes vom Gesamtmolekül entstanden sein (447 - 120 = 327). Substanz I war also wahrscheinlich durch

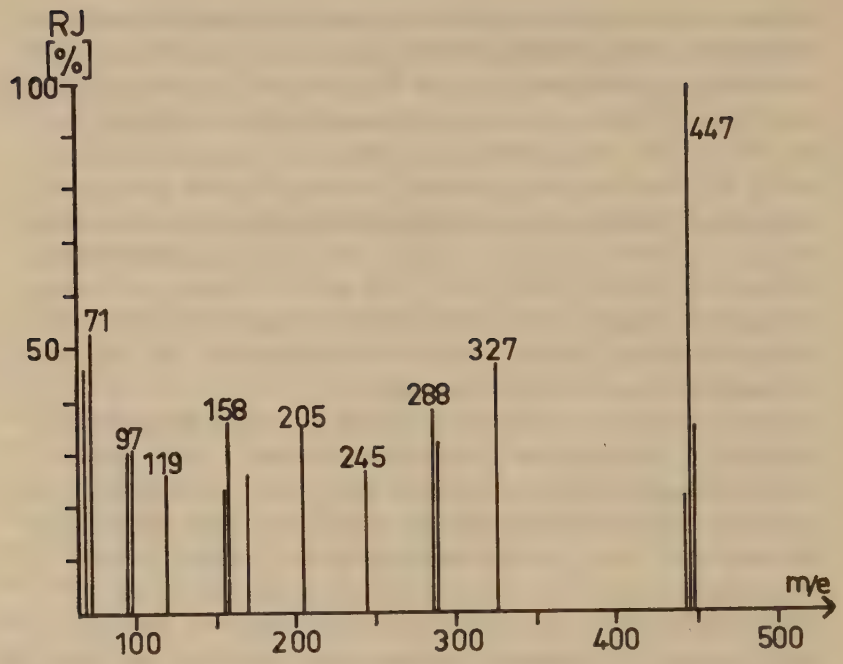
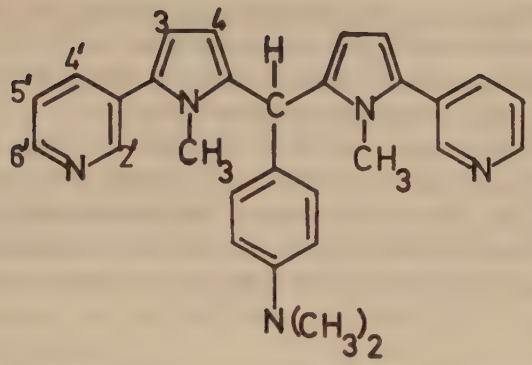


Abb.14: Massenspektrum von Substanz I
(70 eV; 210°)

Kondensation aus zwei Molekülen Nicotyrin (Mol.-Gew. 158) und einem Molekül 4-Dimethylaminobenzaldehyd (Mol.-Gew. 149) unter Abspaltung eines Wassermoleküls entstanden (2 x 158 + 149 - 18 = 447). Vorausgesetzt, daß der Angriff in α-Stellung am Pyrrolring erfolgte, ist Substanz I Bis[1-methyl-2-ß-pyridyl-pyrryl(5)]p-dimethylaminophenylmethan von folgender Struktur:



Die Richtigkeit der für Substanz I angegebenen Struktur konnte durch das NMR-Spektrum bewiesen werden, denn dieses läßt alle Strukturelemente erkennen. Im Spektrum fallen die Signale der sich entsprechenden Protonen zusammen. Das Signal der N-Methylgruppen der Pyrrolringe erscheint bei τ = 6,56 ppm, die Dimethylaminogruppe am aromatischen Ring bei τ = 7,07 ppm. Die Dubletts bei τ = 4,33 und 3,82 ppm können den Protonen 3 und 4 der Pyrrolringe zugeordnet werden ($J_{3\,4}$ = 3,5 Hz, Lit. 3,4 - 3,8 Hz[18]). Diese Dubletts beweisen gleichzeitig, daß der Angriff des Aldehyds in α-Stellung am Pyrrolring erfolgt ist (vergl. auch S. 9). Bei anderer Substitution hätte sich eine andere Aufspaltung ergeben. Dabei dürfte den Protonen 4 das Signal bei τ=4,33 ppm und den Protonen 3, die durch die Nähe der elektronenanziehenden Pyridinringe im tieferen Feld erscheinen, das Signal bei τ = 3,82 ppm zuzuordnen sein. Eine umgekehrte Deutung ist aber nicht mit Sicherheit auszuschließen. Die Signale der aromatischen Protonen erscheinen bei τ = 2,92 und 3,32 ppm. Die Protonen der Pyridinringe finden wir bei τ = 2,70, 2,35, 1,54 und 1,35 ppm. Das Proton am zentralen tertiären Kohlenstoffatom erscheint bei τ = 4,68 ppm. Die tiefe Lage wird durch die Nähe der drei aromatischen beziehungsweise quasiaromatischen Ringsysteme verständlich. So erscheint

z.B. das Signal für das Proton am tertiären Kohlenstoffatom im Tri-p-dimethylaminophenylmethan bei τ = 4,71 ppm[26]. Die Integration zeigt folgende Protonenverhältnisse für die Resonanzsignale von links nach rechts:
4 für die Protonen 2' und 6', 4 für die Protonen 4' und 5', 4 für die aromatischen Protonen, je 2 für die Pyrrolprotonen 3 und 4, 1 für das Proton am zentralen Kohlenstoffatom und je 6 für die N-Methylgruppen und die Dimethylaminogruppe. Diese Zahlenverhältnisse stimmen mit den berechneten überein.

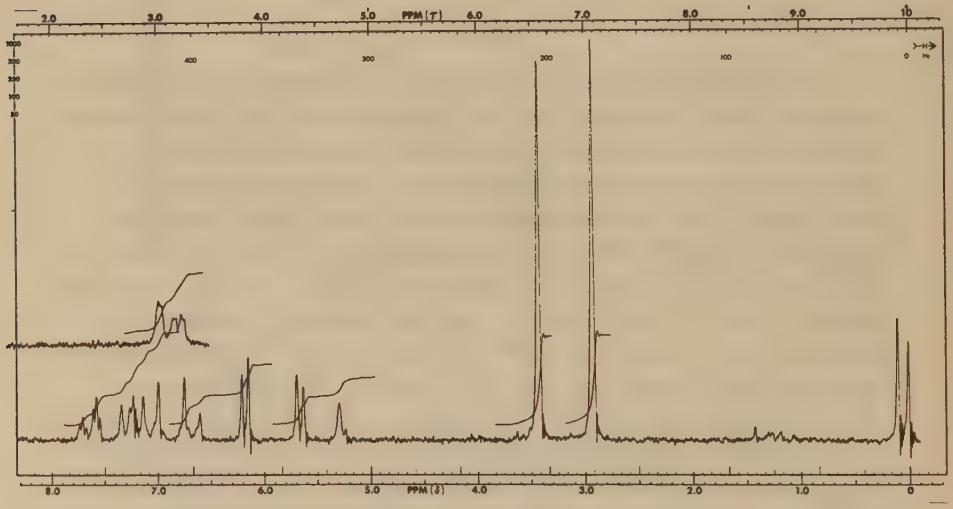


Abb.15: NMR-Spektrum von Substanz I

---

26) Varian NMR-Spectra Catalog, Palo Alto 1962, Spektrum Nr.360

4. Darstellung und Strukturaufklärung von Substanz II

Wurden Nicotyrin und 4-Dimethylaminobenzaldehyd im Molverhältnis 2 + 2 in stark perchlorsaurem Äthanol miteinander umgesetzt, so entstand Substanz I nicht; neben anderen, sehr lichtempfindlichen Reaktionsprodukten bildete sich jedoch als Nebenprodukt Substanz II. Da sich im DC (s. Abb. 13) die Rf-Werte von Substanz II und der anderen, in größeren Anteilen auftretenden Reaktionsprodukte deutlich unterschieden, schien es möglich, aus diesem Gemisch Substanz II chromatographisch abzutrennen.
Dazu wurde das nach der in II/1 angegebenen, allgemeinen Vorschrift dargestellte Perchloratgemisch in Wasser gelöst, mit Ammoniak alkalisch gemacht und das Basengemisch mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die Lösung wurde getrocknet, eingeengt und über eine Säule aus desaktiviertem, basischem Aluminiumoxid gegeben. Es wurde mit Dichlormethan eluiert und das Eluat fraktioniert aufgefangen. Die Fraktionen wurden dünnschichtchromatographisch wie bei Abb. 13 angegeben untersucht. Die Fraktionen, die Substanz II als überwiegendes Hauptprodukt enthielten, wurden vereinigt. Das nach dem Abdampfen des Methylenchlorids zurückbleibende, gelbe Rohprodukt wurde zweimal aus Äthanol umkristallisiert und lieferte Substanz II als gelblichweiße, lichtbeständige Kristalle vom Schmelzpunkt 285°, die dünnschichtchromatographisch einheitlich waren.
Aus dem Molekulargewicht - osmometrisch in Chloroform mit 605 bestimmt - dem ausgeprägten Molekülpeak im Massenspektrum bei m/e = 578 und der Elementaranalyse konnte auf eine Verbindung der Summenformel $C_{38}H_{38}N_6$ (Mol.-Gew. 578) geschlossen werden. Während Substanz I mit dem Molekulargewicht 447 durch Kondensation von zwei Molekülen Nicotyrin (Mol.-Gew. 158) und einem Molekül 4-Dimethylaminobenzaldehyd (Mol.-Gew. 149) unter Abspaltung eines Wassermoleküls entstanden war, legte die Rechnung nahe, anzunehmen, daß bei der Bildung von Substanz II zwei Moleküle Nicotyrin und zwei Moleküle 4-Dimethylaminobenz-

aldehyd unter Abspaltung von zwei Molekülen Wasser kondensiert worden waren (316 + 298 - 36 = 578). Aus dem Massenspektrum konnte weiter geschlossen werden, daß mindestens eine Dimethylaminophenylgruppierung im Molekül vorhanden sein mußte, denn der Massenpeak bei m/e = 458 dürfte - ähnlich wie der Peak bei m/e = 327 bei Substanz I - durch Abspaltung dieses Restes vom vollständigen Molekül entstanden sein (578 - 120 = 458). Auf mindestens eine Methylgruppe deutet der Peak bei m/e = 443 hin, der wahrscheinlich durch weitere Fragmentierung obigen Bruchstücks entstand (458 - 15 = 443). Das Vorhandensein des Massenpeaks bei m/e = 289, der dem halben Molekulargewicht entspricht, machte eine symmetrische Struktur wahrscheinlich.

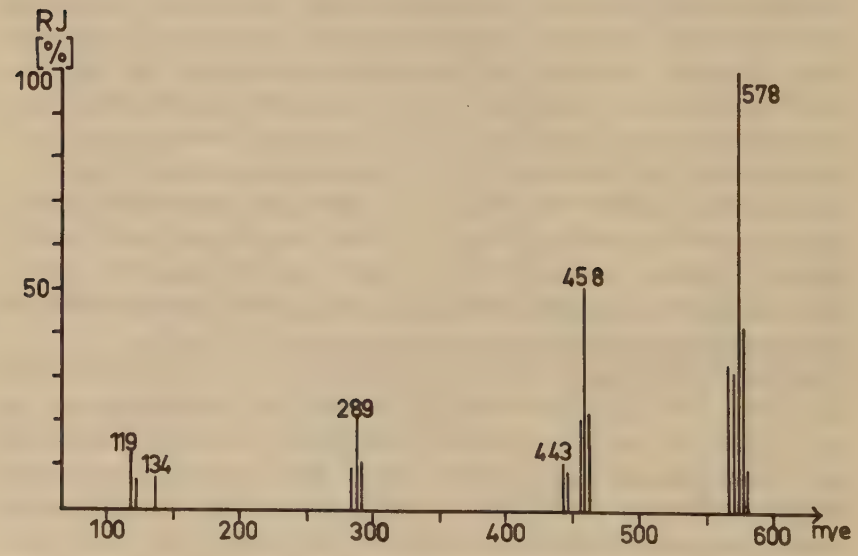
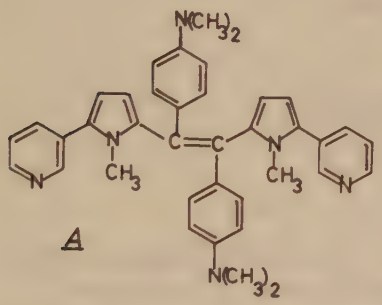
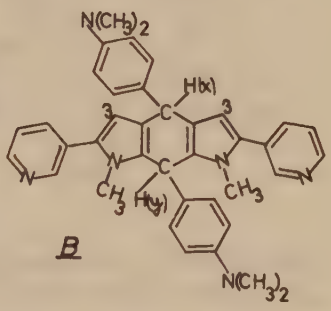


Abb.16: Massenspektrum von Substanz II
(70 eV; 250°)

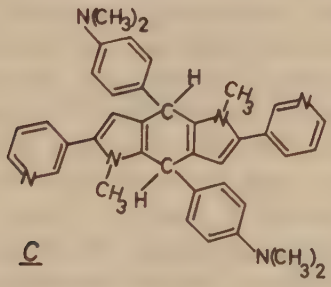
Unter Beachtung aller vorher genannten Gesichtspunkte blieben für Substanz II folgende strukturisomere Formeln zu diskutieren:



A

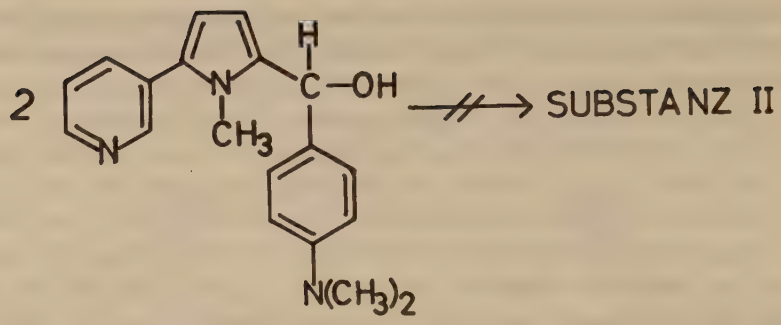


B



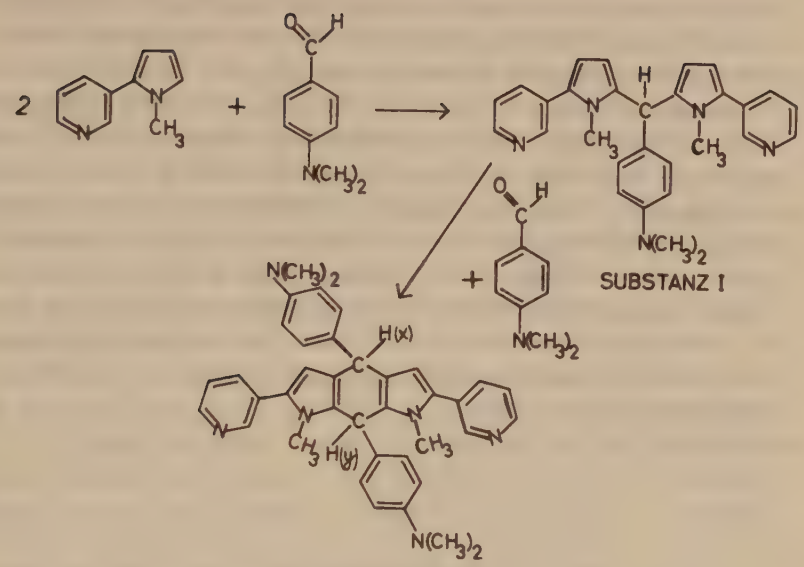
C

Für Formel A wäre der Mechanismus der Entstehung unklar, denn es ist nicht wahrscheinlich, daß durch intermolekulare Wasserabspaltung von Carbinolen, die als instabile Zwischenprodukte der Ehrlich-Reaktion postuliert werden, aber auch nie eindeutig dargestellt worden sind[13], Äthylenderivate entstehen.



Gegen Formel C sprach, daß die α- und ß-Stellungen am Pyrrol nicht gleichwertig sind. Das NMR-Spektrum von Substanz I (s. S. 30) zeigte, daß diese einheitlich nur aus einem 2,5-disubstituierten Pyrrolderivat bestand, die ß-Positionen 3 und 4 also frei waren, so daß eine Verknüpfung zwischen der α-Stellung des einen und der ß-Stellung des anderen Pyrrolringes, wie sie in Formel C vorkäme, nicht auftrat. Es war daher zu erwarten, daß die Reaktion zur Bildung von II in zwei Schritten verläuft: zunächst tritt Kondensation der Aldehydgruppe mit den α-Protonen des Nicotyrins ein und es bildet sich Verbindung I, die mit überschüssigem Aldehyd zu B kondensiert. Nach diesen Überlegungen war es wahrscheinlich, daß Substanz II die Formel B zukommt.

Zum Beweis für die Richtigkeit der Struktur wurde das NMR-Spektrum herangezogen. Zu erwarten waren ein Signal für die Dimethylaminogruppen, ein Signal für die N-Methylgruppen, Signale für die isolierten Pyrrolprotonen 3, Signale für die isolierten Protonen x und y sowie für die aromatischen Protonen und Pyridinprotonen. Bei den Signalen für die Pyrrolprotonen 3 sowie für die Protonen x und y waren keine Aufspaltungen zu erwarten, da sie isoliert stehen. Zusätzlich war daran zu denken, daß von der Verbindung zwei cis-trans-



Isomere existieren; denn die beiden Dimethylaminophenylreste können - bezogen auf die Ebene des übrigen Ringsystems - in cis- oder trans-Stellung vorliegen. Da die N-Methylgruppen der Pyrrolringe wahrscheinlich nicht in der Ebene der Ringe liegen, sondern zu ihr gewinkelt stehen und auch der Cyclohexadien-(1,4)-Ring nicht ganz eben ist, war zu erwarten, daß für cis- und trans-Isomere sowohl für die N-Methylgruppen als auch für die Pyrrolprotonen 3 durch den unterschiedlichen Einfluß der Dimethylaminophenylreste verschiedene chemische Verschiebungen vorliegen.
Im Spektrum fallen die Signale für die beiden Dimethylaminogruppen zusammen und geben ein Signal bei τ = 7,12 ppm.
Auch die Signale der Protonen der aromatischen Ringe (bei

τ = 2,92 und 3,35 ppm analog Substanz I) und der Pyridinringe fallen zusammen. Die Zuordnung der Pyridinprotonen kann wie bei Substanz I vorgenommen werden, jedoch sind die Signale für die Protonen 2' und 6' nicht aufgespalten. Für die N-Methylgruppen erscheinen zwei Signale bei τ = 6,61 ppm und τ = 6,82 ppm im Intensitätsverhältnis 1 : 1,3 , wie sich aus der Integration ergibt. Im gleichen Intensitätsverhältnis erscheinen bei τ = 4,05 ppm und τ = 3,95 ppm zwei Signale, die offenbar den Pyrrolprotonen 3 zuzuordnen sind. Es liegt also wahrscheinlich ein Isomerengemisch eines cis- und trans-Cyclohexadien-(1,4)-Derivates vor. Von dem einen Isomer dürften nach dem NMR-Spektrum etwa 45%, von dem anderen etwa 55% vorliegen.

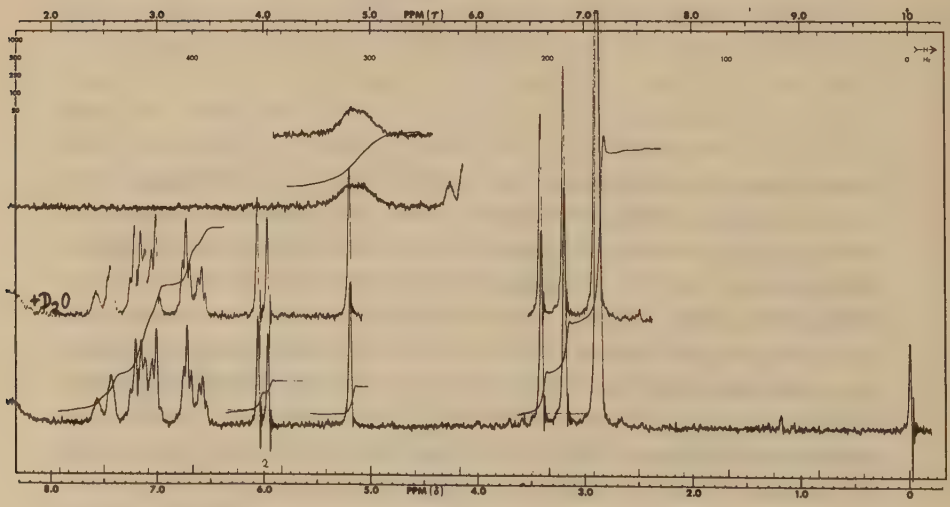


Abb.17: NMR-Spektrum von Substanz II

Auffällig am Spektrum ist, daß die Protonen x und y zusammen nur ein Signal bei τ = 4,81 ppm geben. Es wäre denkbar gewesen, daß bei jeweils verschiedenen chemischen Verschiebungen für die Protonen x und y für ein Isomer insgesamt vier Signale aufgetreten wären. Das ist im verwendeten Lösungsmittel - Deuterochloroform - nicht der Fall. Wegen der schlechten Löslichkeit der Substanz war eine Aufnahme des Spektrums in deuteriertem Benzol nicht möglich.
Die Integration der Resonanzsignale von rechts nach links zeigt folgende, mit den berechneten übereinstimmende Protonenverhältnisse:
12 für die Dimethylaminogruppen, zusammen 6 für die Signale der N-Methylgruppen, 2 für die Protonen x und y, zusammen 2 für die Pyrrolprotonen 3 und zusammen 16 für die aromatischen Protonen und die Protonen der Pyridinringe. Alle genannten Daten deuten darauf hin, daß Substanz II Formel B zukommt.

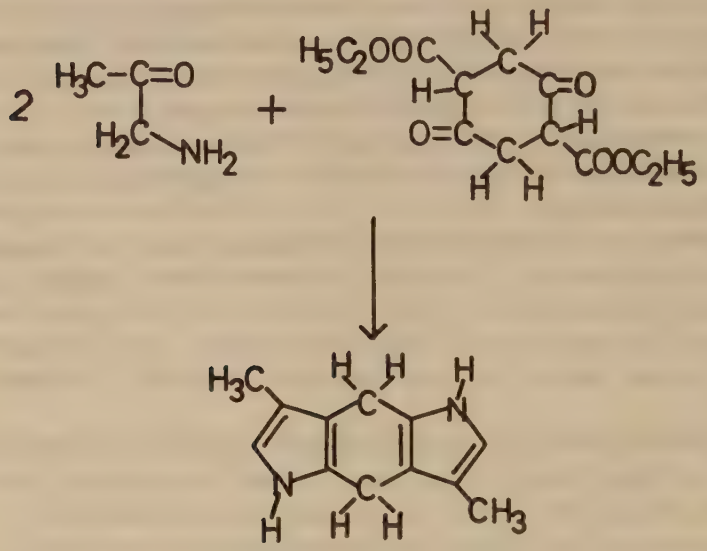
Bei der Elution mit Dichlormethan blieben die Hauptprodukte der Umsetzung auf der Säule. Diese Verbindungen konnten mit Chloroform eluiert werden und durch sorgfältige Fraktionierung des Eluates nahezu dünnschichtchromatographisch einheitlich gewonnen werden. Wegen ihrer Labilität und schlechten Kristallisationsfähigkeit konnte ihre Struktur nicht aufgeklärt werden. Alle so gewonnenen Produkte waren sehr lichtempfindlich. Sie waren nach mehrstündigem Stehenlassen am hellen, indirekten Tageslicht an der Oberfläche intensiv blau gefärbt.

O.Piloty[27] gelangte auf ganz andere Weise zu einem Isomer des der Verbindung II zugrunde liegenden Ringsystems. Durch Umsetzung von Aminoaceton und Succinylobernsteinsäureester stellte er wahrscheinlich das "Dimethylhydropyrrindol" dar, eine farblose, kristalline, unbeständige

---

27) O.Piloty, Ber.dtsch.chem.Ges. 43, 492 (1910)

Substanz, die bei 271° schmilzt und gleichzeitig sublimiert, also in ihren Eigenschaften gewisse Ähnlichkeit mit Substanz II aufweist.



"Dimethylhydropyrrindol"

5. Darstellung von Substanz II aus Substanz I und 4-Dimethylaminobenzaldehyd

Ist der auf S. 35 angegebene Reaktionsmechanismus richtig, daß sich nämlich bei der Bildung von II in erster Stufe Substanz I bildet, so sollte es möglich sein, durch Umsetzung molarer Mengen von Substanz I und 4-Dimethylaminobenzaldehyd unter den gleichen Reaktionsbedingungen, unter denen sich Substanz II direkt aus dem Aldehyd und Nicotyrin bildet, ebenfalls Substanz II darzustellen.
Zu diesem Zweck wurden 0,002 Mol des Perchlorates von Sub-

stanz I in Perchlorsäure gelöst, mit Äthanol verdünnt und zu dieser Lösung die äthanolische Lösung von 0,002 Mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd gegeben. Nach Stehenlassen des Ansatzes über Nacht im Kühlschrank wurden die Perchlorate der Reaktionsprodukte mit Äther gefällt und wie auf S. 24 angegeben, aufgearbeitet. Die Dünnschichtchromatographie des Perchloratgemisches nach dem auf S. 25 angegebenen Verfahren zeigte, daß das erhaltene Produkt die gleiche Zusammensetzung hatte wie das direkt aus Nicotyrin und dem Aldehyd erhaltene Gemisch.

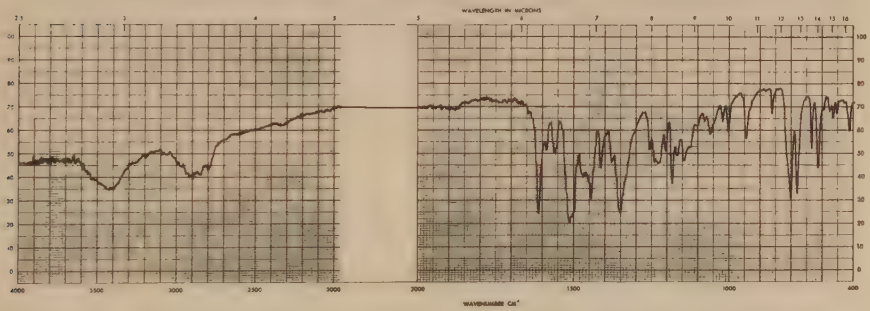


Abb.18: IR-Spektrum von Substanz II, die aus Nicotyrin und 4-Dimethylaminobenzaldehyd dargestellt wurde

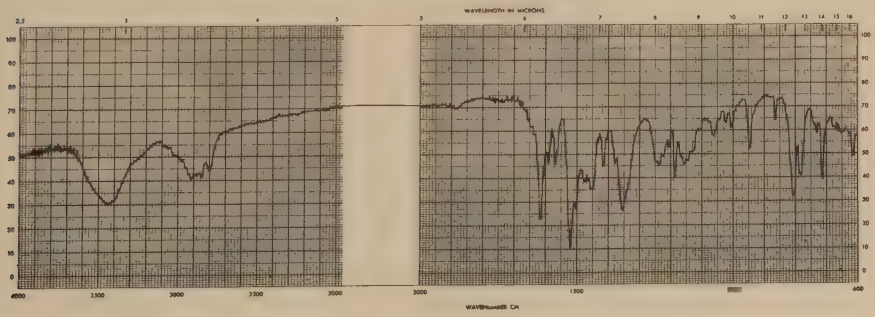
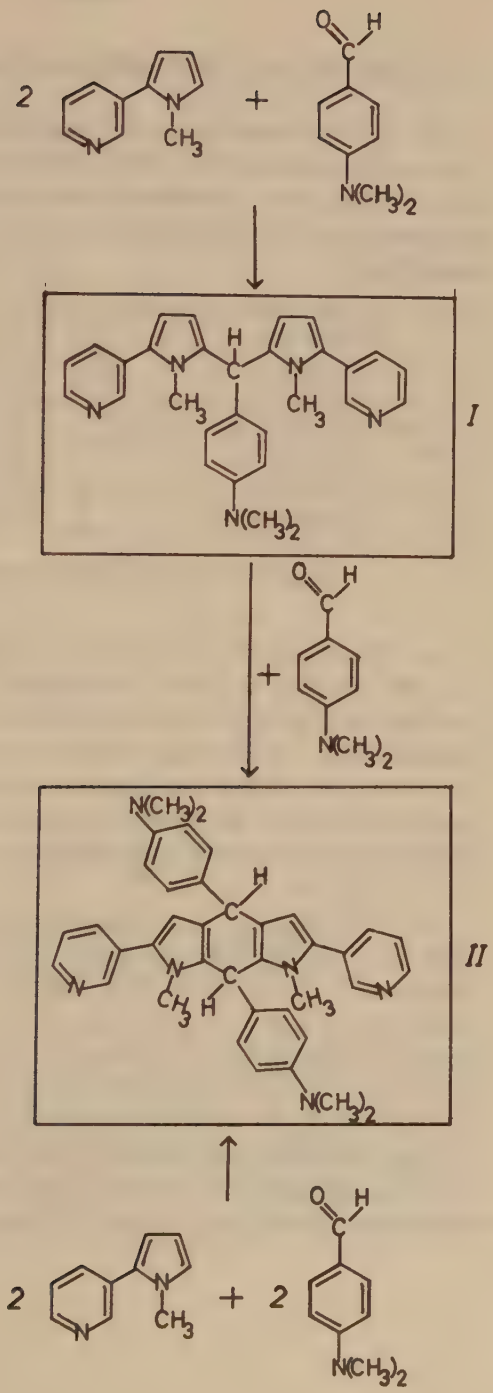


Abb.19: IR-Spektrum von Substanz II, die aus Substanz I und 4-Dimethylaminobenzaldehyd dargestellt wurde

Zur Isolierung der Substanz, die den gleichen Rf-Wert hatte wie Substanz II, wurde wie bei der Isolierung von II verfahren. Auf diese Weise wurde eine gelblichweiße, kristalline Substanz vom Schmelzpunkt 275° erhalten, die das gleiche chromatographische Verhalten wie Substanz II hatte und deren Elementaranalyse mit der von Substanz II übereinstimmte. Das IR-Spektrum ist mit dem von Substanz II nahezu identisch. Lediglich die Banden bei 730 und 780 cm^{-1} sind relativ weniger intensiv als bei Substanz II. Diese Tatsache und der etwas niedrigere Schmelzpunkt könnten darauf zurückzuführen sein, daß die Isomere in einem etwas anderen Mengenverhältnis vorliegen.

6. Formelübersicht zur Darstellung der Substanzen I und II



7. UV-Spektren der Substanzen I und II[25)]

Die UV-Spektren wurden in wasserfreiem Methanol aufgenommen. Die Absorptionsspektren von Substanz I und II zeigen jeweils zwei Banden. Eine Zuordnung ist möglich, wenn man die Spektren mit denen des Nicotyrins und des 4-Dimethylaminobenzaldehyds vergleicht.

Verbindung	λ max.[nm]	lg ε
Nicotyrin	288	3,87
4-Dimethylaminobenzaldehyd	240,340	4,15, 4,74
Substanz I	259,301	4,31, 4,35
Substanz II	264,311	4,75, 4,51

Tabelle der UV-Absorptionen

Im UV-Spektrum des Nicotyrins findet sich nur eine Bande bei 288 nm, die auf die Absorption des gesamten quasiaromatischen Ringsystems zurückzuführen ist. Jeweils eine entsprechende Bande findet man auch bei den Substanzen I und II. In den Spektren beider Verbindungen sind sie jedoch gegenüber dem Spektrum des Nicotyrins bathochrom verschoben und intensiver. Sie erscheinen für Substanz I bei 301 und für Substanz II bei 311 nm.

Das UV-Spektrum des 4-Dimethylaminobenzaldehyds zeigt Maxima bei 240 und 340 nm. Beide Banden können als ET-Banden angesehen werden, wobei die Bande bei 240 nm der Dimethylaminogruppe und die Bande bei 340 nm der Aldehydgruppe zugeordnet werden kann. Die Bande bei der größeren Wellenlänge finden wir in den Spektren der Substanzen I und II nicht wieder, da diese keine Aldehydgruppierung mehr enthalten. Dagegen erscheint in beiden Spektren die ET-Bande der N-Dimethylgruppen. Sie ist bei beiden Verbindungen gegenüber dem 4-Dimethylaminobenzaldehyd zu größeren Wellenlängen hin

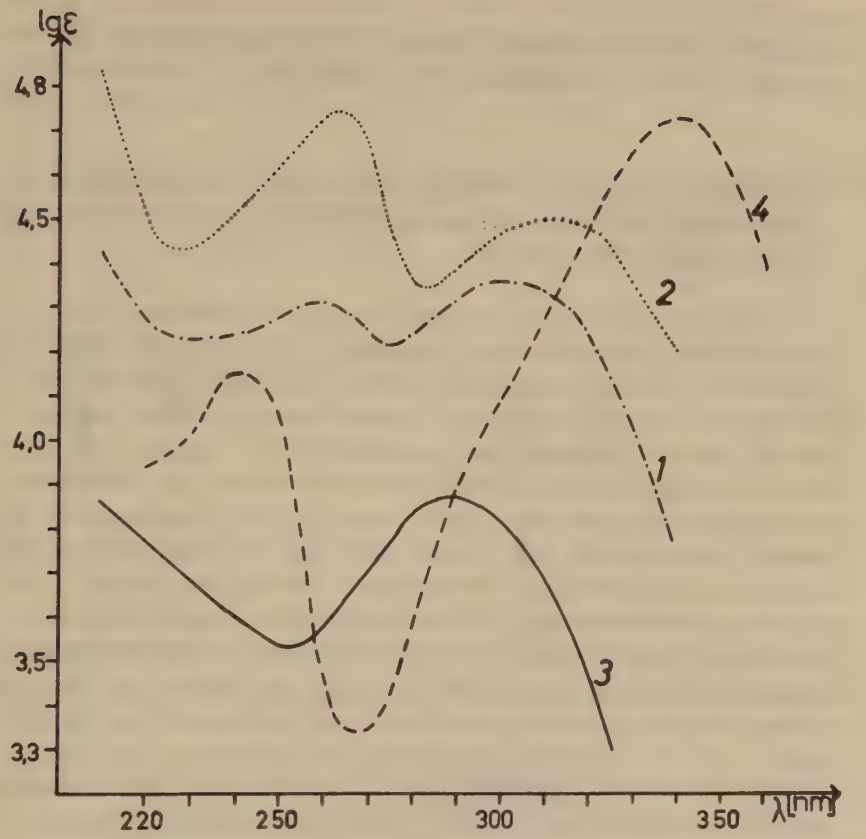


Abb.20: UV-Spektren von Substanz I (1), Substanz II (2), Nicotyrin (3) und 4-Dimethylaminobenzaldehyd (4)

verschoben und intensiver. Die Spektren der Substanzen I und II sind untereinander recht ähnlich. Die Banden für Substanz II sind gegenüber denen für Substanz I bathochrom verschoben. Durch die zusätzliche Dimethylaminophenylgruppierung im Molekül von Substanz II ist- verglichen mit dem Spektrum von Substanz I - bei Substanz II die ET-Bande der Dimethylaminogruppen

relativ intensiver.
Alle geschilderten Befunde stehen in Einklang mit den für Substanz I und II angegebenen Strukturformeln.

8. Umsetzung von 2 Mol Nicotyrin und 6 Mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd und Isolierung und Charakterisierung einer der farbgebenden Komponenten

Wie auf S. 24 erwähnt, entstand bei der Umsetzung von Nicotyrin mit überschüssigem Aldehyd in stark perchlorsaurem Äthanol ein intensiv dunkelrot gefärbtes Perchloratgemisch. Nach dem DC konnte über seine Zusammensetzung keine Aussage gemacht werden, da keine definierten Flecke erhalten wurden. Eine der farbgebenden Substanzen konnte jedoch auf folgendem Wege angereichert werden: Löste man das Perchloratgemisch in Wasser, so reagierte die Lösung durch nicht ausgewaschene Perchlorsäure und Hydrolyse stark sauer. Aus dieser Lösung ließ sich mit Chloroform ein Teil der gefärbten Substanzen ausschütteln. Diese gingen teilweise als Basen, teilweise als Perchlorate in das Chloroform. Die aus dem Chloroform erhaltene, schwarze Masse enthielt nach dem DC im Neutralen (s. Abb.21) außer 4-Dimethylaminobenzaldehyd ein Hauptprodukt bei einem Rf-Wert von 0,48 (Substanz III). Der auf der Platte zunächst schwach rote Fleck färbte sich nach dem Trocknen eosinrot. Chromatographierte man auf alkalisch imprägnierten Platten, erschien das Hauptprodukt bei dem Rf-Wert 0,57 und war zunächst farblos, färbte sich jedoch beim Besprühen mit Salzsäure intensiv rot. Durch zweifache säulenchromatographische Reinigung über desaktiviertes, neutrales Aluminiumoxid und Elution mit Dichlormethan konnte das Hauptprodukt angereichert und als bräunlichgelbe, amorphe Masse vom Schmelzpunkt 60° erhalten werden. Die Substanz löste sich in Säuren unter Rotfärbung. Sie war sehr lichtempfindlich und färbte sich bei mehrstündigem Stehenlassen am hellen, indirekten Tageslicht dunkelblau.

Löste man das Rohprodukt in verdünnter Salzsäure, machte die

Lösung mit Ammoniak alkalisch, schüttelte mit Chloroform aus und chromatographierte die Lösung, so war das Hauptprodukt nicht mehr nachweisbar, war also offenbar durch die Alkalieinwirkung zersetzt worden.

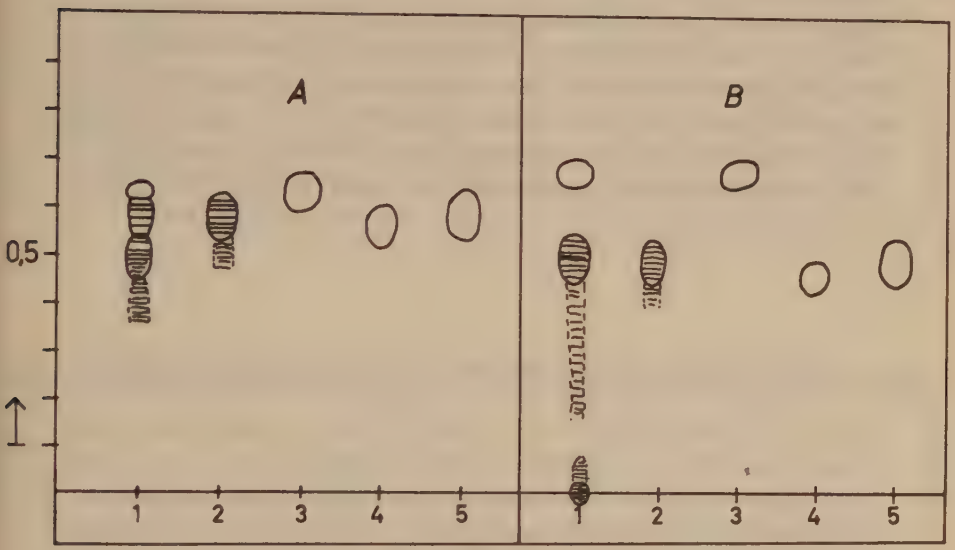


Abb.21: Schematisches DC des durch Chloroformausschüttelung aus saurer Lösung gewonnenen Rohproduktes von Substanz III (1), der zweimal über eine Säule gereinigten Substanz III (2), von 4-Dimethylaminobenzaldehyd (3), Substanz I (4) und Substanz II (5) auf mit 0,5 n-KOH imprägnierter (A) und neutraler (B) Kieselgel G-Platte.
Fließmittel: Toluol/Chloroform/Äthanol 5+10+2
Sprühreagens: verdünnte Salzsäure
Die nicht schraffierten Flecke werden erst beim Besprühen mit Dragendorff/Munier-Reagens[6] sichtbar.

Das NMR-Spektrum von Substanz III zeigt Ähnlichkeit mit dem Spektrum von Substanz II. So sind die chemischen Verschiebungen für die Protonen der Dimethylaminogruppen an den aromatischen Ringen, für die Protonen der aromatischen Ringe aus dem Aldehyd und für die Pyridinprotonen, die in Nachbarschaft zum Stickstoff stehen, gleich. Aus dem Spektrum kann entnommen werden, daß im Molekül Dimethylaminogruppen, N-Methylgruppen, p-substituierte aromatische Ringe und substituierte Pyridinringe vorhanden sind. Die Integration scheint darauf hinzuweisen, daß 2 Mol Nicotyrin und 3 Mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd in Reaktion getreten sind.

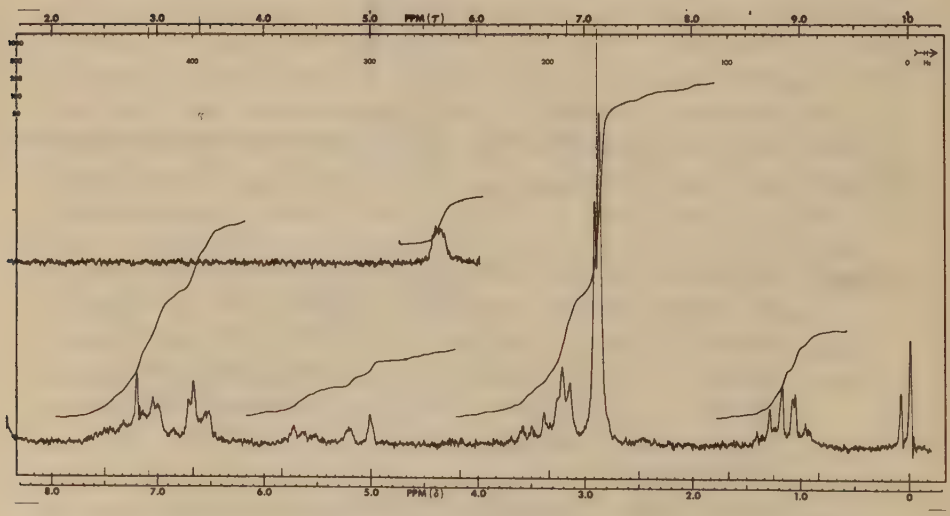


Abb.22: NMR-Spektrum von Substanz III

Gruppierung	Dimethyl-amino-gruppen	N-Methyl-gruppen	aromat. Prot.	Pyridin-Prot.
Chemische Verschiebung τ [ppm]	7,10	6,85	3,40 2,90	2,5-2,8 1,5
Protonenverhältnisse	11,0	3,5	7,0	5,6
Theoret. Protonenanzahl bei Umsatz im Molverhältnis 2+3	18	6	12	8

Annähernd im Einklang damit steht das Molekulargewicht - osmometrisch in Chloroform mit 680 ermittelt - sowie das Massenspektrum, in dem offenbar der ausgeprägte Peak bei m/e = 713 als der Molekülpeak anzusehen ist. Da die Summe der Molekulargewichte der Ausgangsstoffe 763 beträgt, haben bei der Bildung von III wahrscheinlich außer Kondensationen auch Oxidationen oder Umlagerungen unter Eliminierung von Bruchstücken stattgefunden.

Über die Struktur, insbesondere über die Anordnung der Protonen, deren Signale im Bereich zwischen τ = 3,8 und 5,8 ppm erscheinen, kann wegen der Unreinheit der Substanz keine Angabe gemacht werden. Die Elementaranalyse hat nur untergeordneten Aussagewert, da die Substanz nicht ganz einheitlich war und stets noch Lösungsmittel enthielt, das nicht entfernt werden konnte. Der Sauerstoffgehalt deutet jedoch auf oxidierte Gruppen hin.

Aus den Infrarotspektren - in Kaliumbromid und Chloroform aufgenommen - können folgende Informationen entnommen werden: die Spektren enthalten keine Banden im Bereich von 3600 cm^{-1}, die auf eine -O-H-Valenzschwingung zurückzuführen

wäre, Eine Bande mittlerer Intensität bei 1740 cm^{-1} deutet auf Carbonylfunktionen im Molekül hin.

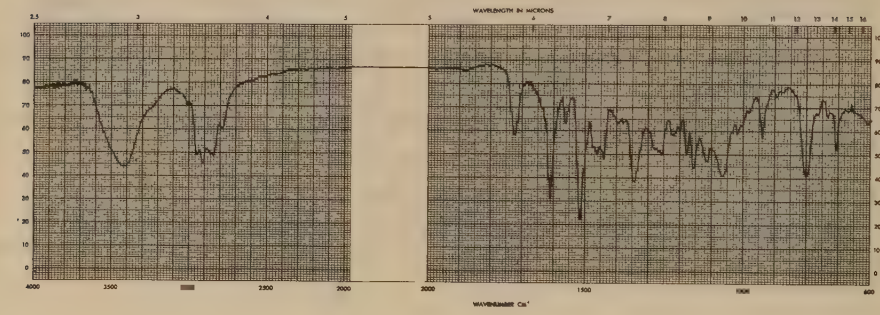


Abb.23: IR-Spektrum von Substanz III in KBr

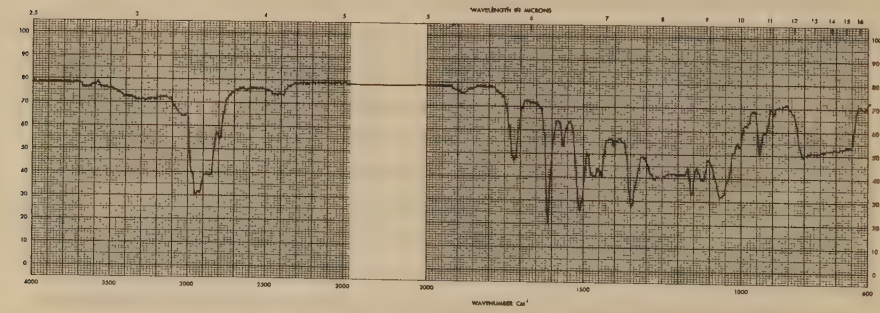


Abb.24: IR-Spektrum von Substanz III in $CHCl_3$

Die Farbigkeit des Umsetzungsproduktes aus Nicotyrin und 4-Dimethylaminobenzaldehyd in saurer Lösung ist jedoch nicht überwiegend auf das Salz von Substanz III zurückzuführen. Das DC des Perchloratgemisches auf alkalisch imprägnierter Platte (s. Abb.25) scheint zu zeigen, daß die Farbe dieses Reaktionsproduktes zu höchstens einem Viertel auf die Sub-

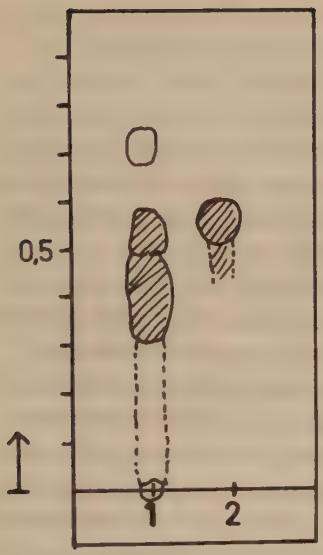


Abb.25:
Schematisches DC des durch Umsetzung von 2 Mol Nicotyrin und 6 Mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd in stark saurer Lösung gewonnenen Perchloratgemisches (1) und der isolierten Substanz III (2) auf einer Kieselgel G-Platte, mit 0,5n KOH imprägniert.
Fließmittel: Toluol/Chloroform/Äthanol 5+10+2
Sprühreagens:verd. Salzsäure
Die schraffierten Flecke färben sich rot an.

stanz III zurückzuführen ist. Diese Annahme entspricht aber nicht den tatsächlichen Verhältnissen, denn durch Belichtung wird die Farbintensität der Salze von III und der übrigen, nicht charakterisierten Farbsubstanzen in unübersehbarer Weise erhöht. Außerdem muß berücksichtigt werden, daß Substanz III durch Alkalieinwirkung zersetzt wird, was bei der Chromatographie auf alkalischer Platte sicher zum Teil der Fall ist. Den größeren Anteil des Gemisches, der auf der Platte zunächst nahezu farblos erscheint und sich beim Besprühen mit Salzsäure rot anfärbt, findet man im Rf-Wert-Intervall 0,3 - 0,5. Die in ihrer Struktur aufgeklärten Substanzen I und II spielen unter den Bedingungen der Farbreaktion keine Rolle.

Zusammenfassung

Zur Darstellung von Nicotyrin wurde Nicotin mit Schwefel umgesetzt. Als Zwischenprodukt fiel eine gelbe, gut kristallisierende Verbindung an, die sich entgegen den Angaben der Literatur als das Dinicotyrinyldisulfid erwies.

Das Disulfid wurde zum Mercaptan reduziert, das sich jedoch als unbeständig erwies und unter Alkalieinwirkung durch Luftsauerstoff leicht wieder zum Disulfid oxidiert wurde.

Nicotyrinylmercaptanhydrochlorid dagegen war beständig und konnte mit 2,4-Dinitrochlorbenzol zum entsprechenden Thioätherhydrochlorid umgesetzt werden. Aus diesem Salz wurde der freie Dinitrophenylthioäther dargestellt. Das Mercaptanhydrochlorid bildet ein hellgelbes Pulver, das Thioätherhydrochlorid orangefarbene Kristalle und die Thioätherbase goldgelbe Nadeln. - Durch Erhitzen des Dinicotyrinyldisulfids mit Kupferpulver wurde das Nicotyrin gewonnen.

Die Struktur aller dargestellten Verbindungen wurde durch Bestimmung der Molekulargewichte, die Elementaranalyse sowie mit Hilfe der IR-, NMR- und Massenspektrometrie bewiesen.

Bei der Umsetzung von Nicotyrin und 4-Dimethylaminobenzaldehyd in stark perchlorsaurem Äthanol im Molverhältnis 2+1 entstanden neben anderen Reaktionsprodukten als Hauptprodukte die Substanzen I und II. Da sich I und II aus diesem Ansatz nicht rein isolieren ließen, wurden die Reaktionsbedingungen und Molverhältnisse so variiert, daß jeweils nur einer der beiden Stoffe entstand und eine Isolierung möglich war.

Substanz I erwies sich als Bis[1-methyl-2-ß-pyridyl-pyrryl(5)]-p-dimethylaminophenyl-methan, eine farblose Verbindung, die sich am Licht jedoch rasch blau färbte. Substanz I entsteht durch Umsetzung zweier Moleküle Nicotyrin und eines Moleküls 4-Dimethylaminobenzaldehyd unter Abspaltung eines Moleküls Wasser, wobei die Kondensation in α-Stellung der

Pyrrolringe des Nicotyrins erfolgt.

Im Gegensatz dazu erwies sich Substanz II als Produkt aus jeweils zwei Molekülen Nicotyrin und zwei Molekülen 4-Dimethylaminobenzaldehyd, wobei die Kondensation sowohl in α- als auch in ß-Stellung der Pyrrolringe des Nicotyrins erfolgt, so daß sich ein Cyclohexadien-(1,4)-Derivat bildet. Unter den angewandten Bedingungen entstand ein Isomerengemisch. Nach Aussage des NMR-Spektrums bildeten sich das cis- und trans-Isomer in etwa gleicher Menge. Substanz II ist eine kristalline, gelblichweiße, lichtbeständige Substanz.

Der Strukturbeweis für beide Verbindungen wurde durch NMR-, UV- und Massenspektrometrie in Verbindung mit Molekulargewichtsbestimmungen und Elementaranalysen erbracht.

Die Struktur von Substanz II wurde dadurch noch bestätigt, daß sich II auch bei der Umsetzung jeweils molarer Mengen des Perchlorates von Substanz I und 4-Dimethylaminobenzaldehyd unter Bedingungen bildete, unter denen Substanz II aus Nicotyrin und dem Aldehyd entstanden war.

Bei der Umsetzung von Nicotyrin mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd im großen Überschuß in stark perchlorsaurem Äthanol entstand als Nebenprodukt eine als Base gelb gefärbte Substanz, deren Salze und Lösungen in Säuren rot gefärbt waren. Diese Verbindung bildete sich eventuell aus drei Molekülen 4-Dimethylaminobenzaldehyd und zwei Molekülen Nicotyrin, wie aus dem Molekulargewicht, Massenspektrum und NMR-Spektrum geschlossen werden konnte. Die Struktur der Verbindung konnte nicht aufgeklärt werden, da wegen ihrer Labilität eine Reindarstellung nicht gelang.- Diese Versuche zeigen allgemein, daß die aus Nicotyrin und 4-Dimethylaminobenzaldehyd in saurer Lösung entstehenden farbigen Verbindungen in einem komplexen Gemisch anfallen und komplizierter Struktur sind.

Beschreibung der Versuche

Dünnschichtchromatographie

Es wurde mit der Desaga-Grundausrüstung auf der Plattengröße 20 x 20 cm gearbeitet und auf neutralen und mit 0,5n KOH imprägnierten Platten[28] chromatographiert. Als Sorptionsmittel diente Kieselgel G nach Stahl "Merck", die Platten wurden 30 Minuten bei 110° aktiviert. Die Zusammensetzung der Fließmittel in Volumenteilen und die Detektionsmittel wurden bei den Abbildungen angegeben. Die angegebenen Rf-Werte sind schlecht reproduzierbar.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Mikroheiztisch bestimmt. Sie sind unkorrigiert angegeben.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden in den Mikroanalytischen Laboratorien Ilse Beetz, Kronach/Ofr., A. Bernhardt, Elbach ü. Engelskirchen und im Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt. Hier wurde mit der Mikroschnellverbrennungsapparatur "Mikro R" der Fa. Heraeus und dem Nitrogen Analyzer Coleman gearbeitet.

Molekulargewichte

Die Molekulargewichte wurden dampfdruckosmometrisch mit dem Dampfdruckosmometer nach Knauer in $CHCl_3$ bestimmt.

---

28) K.Teichert, E.Mutschler und H.Rochelmeyer, Dtsch. Apotheker-Ztg. 100, 447 (1960)

Massenspektren

Die Massenspektren wurden im Chemischen Institut der Universität Tübingen in einem Massenspektrometer der Fa. AEI vom Typ MS 9 aufgenommen. Die Bedingungen wurden bei den Spektren angegeben.

IR-Spektroskopie

Die Messungen erfolgten in einem Beckmann IR 8 Spektralphotometer in KBr-Preßlingen bzw. in Chloroformlösung.

UV-Absorptionsspektroskopie

Die UV-Spektren wurden in Quarzküvetten von 1 cm Schichtdicke in einem Zeiss Spektralphotometer PMQ II und in einem Beckmann DB Spektralphotometer gemessen. Als Lösungsmittel diente wasserfreies Methanol.

Kernresonanzspektroskopie

Die Protonenresonanzspektren wurden in einem Varian A 60-A Gerät bei 60 MHz aufgenommen. Als Lösungsmittel diente i.A. $CDCl_3$, andere Lösungsmittel sind bei den Spektren angegeben. Die Konzentration betrug 100 mg/0,5 ml, als Referenzsignal diente Tetramethylsilan.

Darstellung von Bis[1-methyl-2-ß-pyridyl-pyrryl-(5)]-disulfid, (Dinicotyrinyldisulfid)

Wir arbeiteten nach der vereinfachten Methode nach 9): 150 g Nicotin und 75 g Schwefel wurden in 1 l Toluol 72 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wurde das Toluol im Vakuum bei möglichst niedriger Temperatur und möglichst vollständig abdestilliert. Der schwarzgrüne Rückstand wurde zwei Stunden in Eiswasser gekühlt und mit Äther aufgenommen. Die grünbraunen Kristalle wurden abgenutscht, gut mit Äther

gewaschen und viermal aus 99 proz. Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: 57 g hellgelbe Kristalle (33% d. Th.)
Schmp. 155°, Schmp. Lit. 155° [7], 151,5 - 153,5° [9]

Bei der osmometrischen Molekulargewichtsbestimmung in Chloroform resultierte ein Molekulargewicht von 371, während die massenspektrometrische Bestimmung den Molekülpeak bei m/e=378 ergab.

$C_{20}H_{18}N_4S_2$ (378,5) Ber.: C 63,48 H 4,80 N 14,81 S 16,91
Gef.: C 63,27 H 4,57 N 14,73 S 16,03

Darstellung des Zinkmercaptids:

10 g Dinicotyrinyldisulfid, 20 g Zinkpulver und 160 g Eisessig wurden zwei Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt, heiß vom überschüssigen Zink abfiltriert und das Filtrat mit 1,5 l Wasser verdünnt. Es wurde über Nacht stehengelassen, der flockige, gelbe Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gründlich gewaschen und bei 100° getrocknet.
Ausbeute: 6,1 g gelbes Pulver (52% d. Th.)

Darstellung des 1-Methyl-5-mercapto-2-ß-pyridyl-pyrrol-hydrochlorids (Nicotyrinylmercaptanhydrochlorid):

5 g des Zinkmercaptids wurden in einer Mischung von 100 ml konzentrierter Salzsäure und 400 ml Wasser gelöst, die Lösung filtriert, 20 mal mit je 300 ml Chloroform ausgeschüttelt, das Chloroform mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der leuchtend gelbe Rückstand wurde in Äther suspendiert, abgenutscht und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute an Rohprodukt: 2,2 g (51% d. Th.)
Durch Sublimation bei 130° im Vakuum einer Wasserstrahlpumpe konnte das Rohprodukt gereinigt werden. Bei langsamem Erhitzen unter dem Heiztischmikroskop beginnt die zunächst scheinbar amorphe Substanz bei 110° in Nadeln zu sublimieren, die sich ab ca. 140° in eine andere Kristallform umzulagern beginnen und bei 163 - 167° schmelzen.

Das Salz ist leicht löslich in Wasser, löslich in Chloroform und Äthanol, unlöslich in Äther.

$C_{10}H_{11}N_2S\,Cl$ (226,7)

Ber.: C 52,98 H 4,89 N 12,56 S 14,15 Cl 15,64
Gef.: C 53,20 H 5,53 N 12,21 S 13,60 Cl 15,54

Im Massenspektrum finden wir den Molekülpeak bei m/e = 190, was dem Molekulargewicht des freien Mercaptans entspricht.

Darstellung des 1-Methyl-2-ß-pyridyl-5-S(2',4'-dinitro-thiophenyl)-pyrrol-hydrochlorids (Nicotyrinyldinitrophenylthioätherhydrochlorid):

Die Darstellung erfolgte analog 21), jedoch wurde anstelle des freien Mercaptans mit dem Hydrochlorid gearbeitet. Deshalb war eine andere Arbeitsweise erforderlich.
680 mg durch Sublimation gereinigtes Mercaptanhydrochlorid (0,003 Mol) wurden unter leichtem Erwärmen in 60 ml Äthanol gelöst. Dazu wurde die Lösung von 120 mg Natriumhydroxid in wenig Wasser gegeben und sofort die Lösung von 609 mg 2,4-Dinitrochlorbenzol (0,003 Mol) in 10 ml Äthanol hinzugefügt. Es wurde 15 Minuten am Rückfluß zum Sieden erhitzt, die Mischung filtriert und auf dem Wasserbad bis auf etwa 15 ml eingeengt. Schon während des Eindampfens begann das Thioätherhydrochlorid auszukristallisieren. Es wurde über Nacht in den Kühlschrank gebracht, die Kristalle abgesaugt, bei 100° getrocknet und einmal aus Äthanol umkristallisiert. Da die Substanz bei Raumtemperatur sehr langsam kristallisiert, wurde das Kristallisationsgefäß drei Tage bei -15° stehengelassen.
Ausbeute: 630 mg orangefarbene Kristalle (53% d. Th.)
Schmp. 160 - 168°

$C_{16}H_{13}N_4O_4S\,Cl$ (392,8)

Ber.: C 48,93 H 3,34 N 14,46
Gef.: C 48,73 H 3,40 N 14,12

Bei der massenspektrometrischen Bestimmung resultierte ein Molekülpeak bei m/e = 356. Dieser Wert entspricht dem Molekulargewicht der Thioätherbase (356,4).

Darstellung der Thioätherbase:

300 mg des Thioätherhydrochlorids wurden in einer Mischung von 5 ml konzentrierter Salzsäure und 100 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Das Lösen in Salzsäure war wegen der schlechten Wasserlöslichkeit des Salzes erforderlich. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit Ammoniak alkalisch gemacht, wobei ein gelber Niederschlag ausfiel. Es wurde dreimal mit Äther ausgeschüttelt, die gelben Ätherphasen mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Der Rückstand wurde getrocknet und einmal aus Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: 170 mg goldgelbe Nadeln (62% d. Th.)
Schmp. 149 - 150°
$C_{16}H_{12}N_4O_4S$ (356,4)

Ber.:	C 53,93	H 3,40	N 15,73	S 8,98
Gef.:	C 53,95	H 3,25	N 15,53	S 8,23

Bei der osmometrischen Molekulargewichtsbestimmung in Chloroform resultierte ein Molekulargewicht von 359.

Darstellung des Disulfids aus dem Mercaptanhydrochlorid:

200 mg Mercaptanhydrochlorid wurden in 10 ml Wasser gelöst und 10 ml 10 proz. Natronlauge zugegeben. Es wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen, der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und einmal aus Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: 50 mg (30% d. Th.)
Bei längerem Stehenlassen fiel weiteres Reaktionsprodukt an. Es erwies sich dünnschichtchromatographisch als mit dem Disulfid identisch.
Schmp. 154 - 155°

$C_{20}H_{18}N_4S_2$ (378,5) Ber.: C 63,48 H 4,80 N 14,81
Gef.: C 63,88 H 5,11 N 13,70

Darstellung des Nicotyrins:

Die Darstellung erfolgte analog 7): 20 g Dinicotyrinyldisulfid wurden mit 50 g Kupferpulver gut verrieben, in einen Kolben gebracht und trocken über offener Flamme im Vakuum erhitzt, so daß das Nicotyrin überdestillierte. Es wurde nochmals im Vakuum destilliert.
Ausbeute: 6,5 g farbloses Destillat (39% d.Th.)
$Sdp._{14}$ 145 - 147°
Es erwies sich dünnschichtchromatographisch als einheitlich und identisch mit Vergleichssubstanz.

Umsetzung von 2 Mol Nicotyrin und 1 Mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd in stark perchlorsaurem Äthanol

630 mg Nicotyrin wurden in 20 ml Äthanol, 300 mg 4-Dimethylaminobenzaldehyd in einer Mischung von 10 ml Äthanol und 20 ml 70 proz. Perchlorsäure gelöst. Beide Lösungen wurden zusammengegeben. Die im ersten Moment dunkelrote Mischung wurde nach wenigen Minuten gelb. Sie wurde über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Die Perchlorate der Reaktionsprodukte wurden mit 150 ml Äther gefällt, der ausgefallene, leuchtend gelbe Niederschlag abgenutscht, mit Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 1,3 g hellgelbes Pulver

Im DC auf mit 0,5n KOH imprägnierten Kieselgel G-Platten erschienen im Fließmittelsystem Chloroform/Äthanol 19+1 eine lichtempfindliche Substanz (Substanz I) beim Rf-Wert von 0,51 und eine lichtbeständige, erst beim Entwickeln sichtbar werdende Substanz beim Rf-Wert von 0,57 (Substanz II).
Eine saubere, dünnschichtchromatographische Trennung beider Substanzen war auch in anderen Fließmittelsystemen nicht möglich.

Darstellung des Perchlorates von Substanz I

1,5 g Nicotyrin wurden in 30 ml Äthanol gelöst. Hierzu wurde die Lösung von 0,7 g 4-Dimethylaminobenzaldehyd in 15 ml Äthanol und 3 ml 70 proz. Perchlorsäure gegeben. Es wurde gut umgeschüttelt und der Ansatz über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Von der rubinroten, zähen, fest am Boden des Reaktionsgefäßes haftenden Masse wurde die überstehende, hellrote Flüssigkeit abgegossen, die Masse je zweimal mit Äthanol und Äther dekantiert und im Vakuum bei Raumtemperatur gut getrocknet.

Um das Salz kristallin zu erhalten, lösten wir die Masse bei Raumtemperatur in wenig Aceton, filtrierten und brachten die übersättigte Lösung zur Kristallisation über Nacht in den Kühlschrank. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 850 mg gelbgrüne Kristalle

Beim Erhitzen färbt sich das Salz allmählich braun und schmilzt bei 232 - 235° unter Zersetzung.

$C_{29}H_{32}N_5 \cdot 3\ ClO_4$ (749,0)

Ber.: C 46,50 H 4,31 N 9,35 Cl 14,21

Gef.: C 46,53 H 4,48 N 9,34 Cl 13,46

Das Salz färbt sich am hellen, indirekten Tageslicht nach wenigen Stunden an der Oberfläche dunkelgrün, ist jedoch im Dunkeln einige Monate beständig.

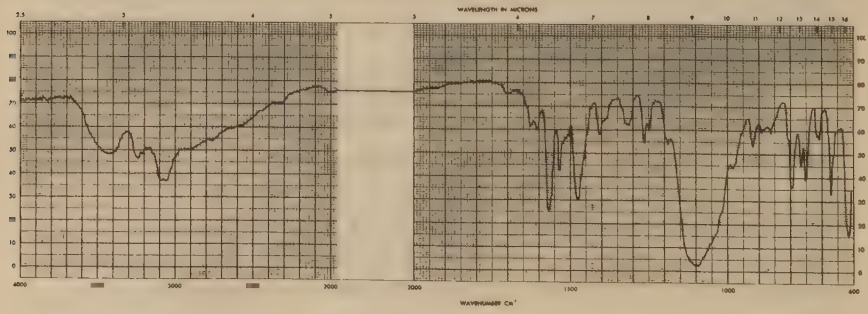


Abb.26: IR-Spektrum des Perchlorates von Substanz I

Darstellung von Substanz I

Während der Darstellung wurde unter größtmöglichem Lichtausschluß gearbeitet. 300 mg des Perchlorates von Substanz I wurden in 50 ml Wasser gelöst, die Lösung mit verdünntem Ammoniak schwach alkalisch gemacht und viermal mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde mit Natriumsulfat gut getrocknet und im Vakuum bei Raumtemperatur abgezogen. Es blieb eine lockere, farblose, amorphe Masse zurück. Sie war dünnschichtchromatographisch einheitlich, konnte aber nicht kristallin erhalten werden.

Ausbeute: 150 mg

Die Substanz hat keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern beginnt beim Erhitzen ab ca. 53° unter Blaufärbung zu sintern.

$C_{29}H_{29}N_5$ (447,6) Ber.: C 77,81 H 6,53 N 15,65
Gef.: C 77,87 H 6,57 N 14,35

Bei der osmometrischen Molekulargewichtsbestimmung in Chloroform resultierte ein Molekulargewicht von 460. Die massenspektrometrische Untersuchung ergab einen Molekülpeak bei m/e = 447, was dem berechneten Molekulargewicht entspricht. Die Verbindung färbt sich am Licht nach wenigen Stunden blau, ist jedoch im Dunkeln einige Wochen beständig.

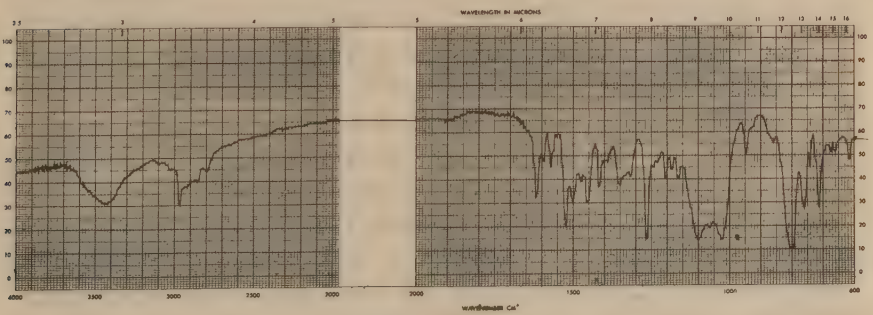


Abb.27: IR-Spektrum von Substanz I

Umsetzung von 1 Mol Nicotyrin und 1 Mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd in stark perchlorsaurem Äthanol und Darstellung von Substanz II

1,56 g Nicotyrin wurden in 20 ml Äthanol und 1,47 g 4-Dimethylaminobenzaldehyd in einer Mischung von je 40 ml Äthanol und 70 proz. Perchlorsäure gelöst. Beide Lösungen wurden zusammengegeben, gut umgeschüttelt und die Mischung über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Zu der schwach roten Lösung wurden 200 ml Äther gegeben, die ausgefallenen Perchlorate abgenutscht, mit Äthanol und Äther gut gewaschen und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 5,3 g orangegelbes Pulver
Es färbt sich am Licht nach kurzer Zeit intensiv rot, ist jedoch im Dunkeln beständig.
Das DC des Gemisches auf mit 0,5n KOH imprägnierten Kieselgel G-Platten im Fließmittelsystem Chloroform/Äthanol 19+1 zeigt neben anderen Produkten einen Fleck bei einem Rf-Wert von 0,57, der Substanz II entspricht.

5 g des Perchloratgemisches wurden unter leichtem Erwärmen in 150 ml Wasser gelöst, die Lösung filtriert und mit verdünntem Ammoniak schwach alkalisch gemacht. Es fiel ein bläulichweißer Niederschlag aus. Es wurde zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt, wobei alles in Lösung ging. Die Methylenchloridlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und etwas eingeengt.
Diese Lösung wurde über eine Säule von 3,5 cm Durchmesser gegeben. Diese war gefüllt mit 550 g basischem Aluminiumoxid "Woelm", Aktivitätsstufe IV, das zuvor mit Methylenchlorid suspendiert worden war. Es wurde mit Methylenchlorid eluiert und 20 Fraktionen zu je etwa 50 ml aufgefangen. Diese wurden dünnschichtchromatographisch wie oben angegeben untersucht. Die Fraktionen, die Substanz II als überwiegendes Hauptprodukt enthielten, wurden vereinigt und das Dichlormethan abgezogen. Es blieben 211 mg einer gelben Masse zurück. Diese wurden zweimal aus Äthanol umkristallisiert und erbrachten

Substanz II als gelblichweiße, lichtbeständige, im DC einheitliche Kristalle.
Ausbeute: 70 mg
Beim Erhitzen färbt sich die Substanz allmählich gelbbraun, sublimiert ab 270° teilweise und schmilzt bei 285 - 286° unter Zersetzung.

$C_{38}H_{38}N_6$ (578,8) Ber.: C 78,85 H 6,62 N 14,52
Gef.: C 78,14 H 6,71 N 14,66

Das osmometrisch in Chloroform ermittelte Molekulargewicht betrug 605, im Massenspektrum erschien der ausgeprägte Molekülpeak bei m/e = 578.

Darstellung von Substanz II aus Substanz I und 4-Dimethylaminobenzaldehyd

1,5 g des Perchlorates von Substanz I (0,002 Mol) wurden in 15 ml 70 proz. Perchlorsäure gelöst, 15 ml Äthanol zugegeben und 0,3 g 4-Dimethylaminobenzaldehyd (0,002 Mol) in 7,5 ml Äthanol gelöst. Beide Lösungen wurden zusammengegeben und die Mischung über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Die Perchlorate wurden mit 100 ml Äther gefällt, abgesaugt, mit Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 2,1 g gelbes Pulver
Das Perchloratgemisch wurde unter leichtem Erwärmen in 100 ml Wasser gelöst, die Lösung mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht und dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Dichlormethanlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und etwas eingeengt.
Die Lösung wurde über eine Säule von 3,5 cm Durchmesser gegeben, die mit 220 g basischem Aluminiumoxid "Woelm", Aktivitätsstufe IV, gefüllt war, das zuvor mit Methylenchlorid angeschlämmt worden war. Es wurde mit Dichlormethan eluiert, der farblose Vorlauf verworfen und die gelb gefärbten Anteile des Eluates in Fraktionen zu je etwa 10 ml aufgefangen. Die Fraktionen wurden dünnschichtchromatographisch wie auf S.25 angegeben untersucht.

Die Fraktionen, die eine Substanz mit dem gleichen Rf-Wert wie Substanz II als überwiegendes Hauptprodukt enthielten, wurden vereinigt, das Methylenchlorid abgezogen und der gelbe Rückstand im Vakuum getrocknet. Es wurde in wenig Äthanol kalt gelöst, über Nacht zur Kristallisation in den Kühlschrank gebracht, die Kristalle abgesaugt, getrocknet und noch einmal aus Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: 43 mg gelblichweiße Kristalle
Schmp. 275 - 276° unter Zersetzung
$C_{38}H_{38}N_6$ (578,8) Ber.: C 78,85 H 6,62 N 14,52
Gef.: C 78,98 H 6,61 N 14,41

Umsetzung von 2 Mol Nicotyrin und 6 Mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd in stark perchlorsaurem Äthanol und Anreicherung von Substanz III

2,7 g Nicotyrin wurden in 25 ml Äthanol, 7,5 g 4-Dimethylaminobenzaldehyd in einer Mischung von 50 ml Äthanol und 50 ml 70 prozentiger Perchlorsäure gelöst, beide Lösungen zusammengegeben, gut umgeschüttelt und die Mischung über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Die Perchlorate der Reaktionsprodukte wurden mit 300 ml Äther gefällt. Der dunkelrote Niederschlag wurde abgenutscht, mit Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 12,2 g dunkelrotes Pulver

10 g des oben erhaltenen Perchloratgemisches wurden in 400 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und die dunkelrote Lösung, die durch nicht ausgewaschene Perchlorsäure und Hydrolyse stark sauer reagierte, 10 mal mit je 200 ml Chloroform ausgeschüttelt. Hierbei ging ein Teil der rot gefärbten Substanzen in das Chloroform. Es wurde so lange ausgeschüttelt, bis sich die Chloroformphase nur noch hellrot färbte. Nach dem Abdampfen des zuvor mit Natriumsulfat getrockneten Chloroforms hinterblieben 600 mg schwarze Masse. Im DC auf neutralen Kieselgel G-Platten im Fließmittelsystem Chloroform/Toluol/Äthanol

10 + 5 + 2 erschien der Hauptbestandteil der Mischung bei einem Rf-Wert von 0,48. Diese Substanz färbte sich beim Besprühen der Platte mit verdünnter Salzsäure intensiv rot. Am Start blieb eine schon vorher dunkelrote Substanz sitzen. Außerdem enthielt das Rohprodukt überschüssigen 4-Dimethylaminobenzaldehyd, der bei einem Rf-Wert von 0,67 nach dem Besprühen mit Dragendorff/Munier-Reagens[6] sichtbar wurde (vergl. Abb.21).

300 mg des Rohproduktes wurden in wenig Methylenchlorid gelöst und über eine Säule gegeben. Diese bestand aus 66 g neutralem Aluminiumoxid "Woelm", Aktivitätsstufe IV, das zuvor mit Methylenchlorid suspendiert worden war. Es wurde mit insgesamt 500 ml Methylenchlorid eluiert, Fraktionen zu je 50 ml aufgefangen und diese dünnschichtchromatographisch untersucht. Die ersten Fraktionen enthielten den 4-Dimethylaminobenzaldehyd, die mittleren als überwiegendes Hauptprodukt die im DC des Rohproduktes bei dem Rf-Wert von 0,48 erscheinende Hauptsubstanz, außerdem sehr wenig einer zweiten Substanz. Dieses Nebenprodukt entstand wahrscheinlich aus dem Hauptprodukt während und nach der Säulenchromatographie, denn alle mittleren Fraktionen hatten die gleiche Zusammensetzung. Eluiert man andererseits nach der Methylenchloridelution mit Chloroform, so enthält das Eluat überwiegend das Nebenprodukt. Die vereinigten mittleren Fraktionen wurden eingeengt, abermals über eine Säule wie oben gegeben und mit insgesamt 400 ml Dichlormethan eluiert. Die ersten farblosen Fraktionen wurden verworfen, bei den folgenden, hellrot gefärbten wurde das Methylenchlorid abgezogen, der gelbgrüne Rückstand in Äther gelöst, die gelbe Lösung filtriert und der Äther abgezogen. Der Rückstand wurde eine Stunde im Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet.
Ausbeute: 73 mg bräunlichgelbe Masse
Schmp. 59 - 61°

Im DC ist fast nur das Hauptprodukt zu sehen, und der Nebenfleck ist relativ noch viel kleiner als im DC nach der ersten Säulenchromatographie.
Die Substanz löste sich in verdünnten und konzentrierten Säuren unter Rotfärbung.
Elementaranalyse:
C 75,28 H 7,24 N 10,87 O 6,61 (als Ergänzung zu 100).

Bei der osmometrischen Molekulargewichtsbestimmung resultierte ein Molekulargewicht von 680, aus dem Massenspektrum ergibt sich ein Molekulargewicht von 713.

L e b e n s l a u f

Am 31. August 1941 wurde ich, Wolfgang Huth, als Sohn des Studienrates Gottfried Huth und seiner Ehefrau Louise, geb. Fricke, in Wesermünde geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1948 bis 1954 in Driftsethe/Kreis Wesermünde und in Bremerhaven. 1954 trat ich in die Pestalozzischule II in Bremerhaven ein, ein neusprachliches Gymnasium, und legte dort im Frühjahr 1961 die Reifeprüfung ab.

Im April 1961 begann ich in der Lloyd-Apotheke in Bremerhaven meine Ausbildungszeit als Apothekerpraktikant. Sie wurde mit der pharmazeutischen Vorprüfung im März 1963 in Bremen abgeschlossen. Das Pharmaziestudium nahm ich mit Beginn des Sommersemesters 1963 an der Universität Erlangen auf. Zum Sommersemester 1965 wechselte ich nach Tübingen über, wo ich im Oktober 1966 das Studium mit dem Pharmazeutischen Staatsexamen beendete. Nach der anschließenden Kandidatenzeit in Apotheken in Hamburg und Aschaffenburg begann ich im September 1967 mit der Anfertigung der vorliegenden Dissertation am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H.Auterhoff. Die Arbeit "Die Reaktion des Nicotyrins mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd" wurde im Sommersemester 1970 abgeschlossen.

Ab Juli 1968 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft tätig und ab Dezember 1969 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.

Meine akademischen Lehrer außer Herrn Professor Dr. H.Auterhoff waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten O.Dann, E.Graf, H.Möhrle, F.Moll (Pharmazie), H.Behrends, G.Hesse, A.Meuwsen, E.Müller, W.Rüdorff (Chemie), E.Bünning, A.Grahle, W.Haupt, K.Mägdefrau (Botanik), C.G. Arnold, K.Hummel (Pharmakognosie), R.Fleischmann, H.Krüger (Physik), R.E.Bader (Hygiene) und F.Lembeck (Pharmakologie).